FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — **THÈSE** — N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Andrée-Elisabeth JEANDEL

Né le 5 février 1896 à Juvisy-sur Orge (Seine-et-Oise)

EXPLORATION CLINIQUE

DU

PANCRÉAS NORMAL & PATHOLOGIQUE

PAR L'ÉTUDE DU SUC PANCRÉATIQUE

RECUEILLI

APRÈS INJECTION DE SÉCRÉTINE PURIFIÉE

Président : M. PAUL CARNOT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR DELAVIGNE, 2

1930

LAST LIBRARY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	N...
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
De GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
REFTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

74193

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.	
LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT, PROUST, SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A Monsieur le Professeur PAUL CARNOT

Professeur de clinique médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui a bien voulu me faire le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé MAURICE CHIRAY

Qui m'a inspiré cette thèse, m'a prodigué ses conseils éclairés et m'a guidée tout le long de ce travail. Qu'il veuille bien accepter, avec mes sincères remerciements, mes vifs sentiments de reconnaissance et croire à mon entier dévouement.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur Louis RAMOND

Médecin de l'Hôpital Laënnec

En témoignage de mon affection respectueuse.

En remerciement de sa bienveillante bonté.

Ce m'est une vraie joie de lui exprimer ici ma gratitude et la reconnaissance que je lui dois pour les quatre belles années passées à ses côtés.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur KIRMISSON (*in memoriam*).
M. le Professeur CHAUFFARD.
M. le Professeur Pierre DUVAL.
M. le Docteur de MASSARY.
M. le Professeur GUILLAIN.
M. le Docteur MÉRY (*in memoriam*).
M. le Professeur NOBÉCOURT.
M. le Professeur MARFAN.
M. le Professeur de LAPERSONNE.
M. le Docteur BOUFFE DE ST-BLAISE.
M. le Professeur Auguste BROCA (*in memoriam*).
M. le Professeur agrégé Robert DEBRÉ.
M. le Professeur JEANSELME.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur R. BURNIER.

Ancien chef de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Chef du Dispensaire de l'Hôpital St-Louis

Avec l'expression de mes sentiments de profonde reconnaissance pour l'amical accueil qu'il m'a toujours réservé.

En remerciement de ses leçons et conseils qui m'ont rendu si intéressante l'étude de la dermatogie.

A Monsieur le Docteur ANDRÉ RICHARD

Chirurgien des Hôpitaux

En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur ANDRÉ LOMON

Electro-radiologiste des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur A. SALMON

Ancien Interne des Hôpitaux

Témoignage de sincère amitié.

A Mademoiselle A. ALGANS

Surveillante de laboratoire du Service du Professeur agrégé Chiray

Pour la remercier de la part qu'elle a prise à la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

La sécrétion pancréatique externe joue un rôle fort important au cours de la digestion. Ses trois ferments sont les agents les plus puissants de la digestion intestinale : par sa trypsine, qui complète l'action de la pepsine du suc gastrique, elle peptonise les protéines ; par son amylase, qui continue l'action de la salive, elle saccharifie les amyloses ; enfin, par sa lipase, que renforce l'action de la bile, elle saponifie les graisses.

Le rôle du pancréas, dans la digestion, est fondamental, sinon exclusif. Il est à ce point important que le déficit total ou l'insuffisance partielle de sa sécrétion entraîne des troubles digestifs variés. Cependant, jusqu'à ces dernières années, l'étude de cette fonction sécrétrice du pancréas restait fort difficile en pratique et peu nette dans ses résultats. Pour que l'on constate une insuffisance nette, il fallait des lésions considérables de la glande et, en réalité, un arrêt de sécrétion à peu près absolu.

Des travaux récents ont modifié la question ; de nombreux auteurs en France, en Amérique, en Allemagne et dans différents pays, se sont, en effet, attachés à rendre plus aisé le diagnostic de l'insuffisance pancréatique externe. En réalité, celui-ci reste extrêmement difficile

pour le clinicien en dehors du laboratoire. Rien de net et de vraiment pathognomonique ne caractérise ce trouble de la glande. On peut seulement soupçonner son existence sur la constatation d'un syndrome de dyspepsie intestinale, dans lequel il est d'ailleurs bien difficile de délimiter la part qui revient à l'insuffisance du parenchyme pancréatique et aux autres glandes abdominales. La difficulté principale revient, en somme, à découvrir l'altération pancréatique derrière des perturbations intestinales ou hépatiques, difficulté d'autant plus grande que des suppléances digestives associées peuvent masquer l'insuffisance pancréatique, même si le parenchyme de la glande est profondément atteint.

Ces considérations permettent de comprendre pourquoi il était, jusqu'ici, bien difficile de poser avec certitude le diagnostic d'insuffisance pancréatique en clinique. C'est dire l'intérêt des récentes recherches et des nouveaux procédés de laboratoire qui peuvent venir en aide à la clinique et fortifier les hypothèses que celle-ci peut formuler.

Dans le présent travail, nous passerons en revue et nous critiquerons les diverses méthodes de laboratoire qui ont été mises en œuvre dans ce but. Nous exposerons ensuite notre méthode personnelle basée sur l'examen direct du suc pancréatique prélevé par tubage, soit dans la sécrétion spontanée, soit surtout dans la sécrétion provoquée, comme nous avons pu la réaliser chez l'homme, en reproduisant couramment et sans danger notable l'expérience classique des laboratoires de physiologie.

CHAPITRE I

—

HISTORIQUE DES PROCÉDÉS EMPLOYÉS POUR L'ÉTUDE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXTERNE

L'étude de la sécrétion pancréatique a été l'objet de très nombreuses méthodes et nous ne saurions rappeler ici tous les différents procédés d'investigations proposés, aussi bien en France qu'à l'étranger. Nous pouvons les classer en deux groupes principaux.

Dans une première période de recherches, antérieure à l'emploi du tube duodénal, il était impossible d'obtenir le suc pancréatique pour l'examiner. Ces méthodes anciennes étaient alors « indirectes » et avaient recours à quatre procédés principaux :

1° L'examen des selles ;

2° L'examen des sécrétions duodénales refluées dans l'estomac et prélevées par tubage gastrique ;

3° L'examen du sang ;

4° L'examen des urines.

Le deuxième groupe comprend les procédés d'inves-

tigation qui utilisent la sonde d'Einhorn. L'emploi du tubage duodénal permet de recueillir directement le suc pancréatique et ces méthodes modernes ou « directes » sont basées sur l'examen du contenu duodénal prélevé par tubage. Deux techniques sont alors en présence : au début, les ferments pancréatiques étaient dosés dans le liquide recueilli à jeun, sans excitation préalable de la glande ; actuellement, la sécrétion provoquée, c'est-à dire la récolte du suc pancréatique après l'excitation de la fonction sécrétrice de la glande, semble devoir remplacer les autres procédés, en raison de la plus grande exactitude et la plus grande uniformité de ses résultats. Ceci est, du reste, tout à fait conforme à la tendance générale des explorations biologiques sur l'homme, qu'il s'agisse d'une exploration gastrique, de l'étude de la fonction rénale, ou de toutes autres analogues, on provoque la sécrétion dans tous les cas.

Les méthodes directes nous paraissent être un progrès sur les méthodes indirectes, et avec la technique de la sécrétion provoquée, il nous semble que le problème posé par l'étude de la fonction pancréatique externe est serré de plus près.

Nous envisagerons successivement les méthodes anciennes, puis les procédés modernes et avec ceux-ci nous étudierons les divers agents proposés pour l'excitation pancréatique chez l'homme. Nous exposerons en particulier notre procédé personnel et indiquerons les premiers résultats obtenus avec lui, tant dans les cas normaux que chez les pathologiques.

CHAPITRE II

—

MÉTHODES ANCIENNES OU INDIRECTES POUR L'EXPLORATION ENZYMATIQUE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXTERNE

Jusqu'au milieu du siècle dernier, peu nombreux étaient les auteurs qu'intéressait la fonction pancréatique. On pensait que les affections de cette glande étaient rares et qu'aucun signe ne pouvait les déceler. Depuis cette époque, la question a pris progressivement plus d'importance et les méthodes indirectes d'exploration de la sécrétion pancréatique externe, proposées avant la découverte du tube d'Einhorn, sont très nombreuses. Mais quel que soit le traité ou l'article parcouru, quel que soit l'auteur consulté à ce sujet, on trouve beaucoup de critiques : tous ces procédés employés ne sont pas précis, les causes d'erreur y abondent et leurs résultats trop variables les ont fait abandonner les uns après les autres.

Néanmoins, à titre documentaire, nous rappellerons brièvement ces différentes méthodes indirectes et insisterons quelque peu sur leurs inconvénients.

1) Etude de l'insuffisance pancréatique externe par l'examen des selles

Les selles d'insuffisance pancréatique totale ont un aspect tout à fait spécial ; elles sont pâteuses, mal liées, comparables à du mastic, d'une abondance anormale. Leur odeur est fétide, aigrelette ou butyrique ; leur couleur blanche ou ardoisée est due à la grande quantité de matières grasses qu'elles renferment. Souvent ces graisses ont l'apparence d'une matière huileuse, se figeant à la surface de l'eau ; d'autres fois, elles sont mêlées aux déjections. On peut aussi trouver, dans ces fèces, des fibres musculaires encore rougeâtres.

Pour examiner ces selles, on a recours à divers procédés :

1° L'examen microscopique utilise l'épreuve des noyaux de Schmidt, l'épreuve des perles d'Einhorn et la recherche microscopique des graisses.

L'épreuve des noyaux de Schmidt est basée sur le fait que seul le suc pancréatique peut assurer la digestion des nucléo-protéides qui constituent les noyaux musculaires. Elle a donc pour but de renseigner indirectement sur l'activité de la trypsine. Mais cette épreuve n'est pas à l'abri de toute critique, car il est nécessaire que la traversée digestive ne soit ni trop accélérée ni trop retardée pour que l'on soit en droit de tirer des déductions valables de ce mode d'exploration. Si la traversée digestive dépasse 26 heures, la

digestion des noyaux musculaires peut être assurée par les seuls ferments microbiens intestinaux.

L'épreuve des perles d'Einhorn a pour but d'étudier la digestion des trois ordres d'aliments. A un chapelet de perles de verre, on fixe diverses substances alimentaires : viande, pomme de terre, graisse de mouton, arêtes de poisson ; le tout est renfermé dans une capsule de gélatine. Ce chapelet, pris au milieu d'un repas, est retrouvé dans les selles et on examine le degré de digestion de chaque sorte de substances. Ici encore, l'action du pancréas n'est pas seule en cause et les résultats obtenus n'indiquent pas avec certitude l'intégrité ou la déficience de la glande.

La recherche microscopique des graisses peut donner des résultats plus importants, car leur présence dans les selles est un bon signe de déficience lipolytique.

La présence des granules d'amidon et de pain n'a pas toujours grande valeur; parce qu'elle peut être liée à de multiples causes en dehors de l'insuffisance pancréatique, par exemple à la pratique d'un régime trop riche en farineux.

2° L'examen chimique des selles comporte principalement le dosage des graisses fécales (épreuve de Müller et Schmidt, perfectionnée par Gaultier, Enriquez et d'autres auteurs). L'insuffisance du pancréas se traduit par de la stéarrhée ou stéatorrhée, c'est-à dire par une élimination abondante de graisses non utilisées et par de l'hypostéatolyse qui est l'absence de dédoublement des graisses neutres en savons et en acides gras. Toutefois l'hypos-

téatolyse ne peut pas être utilisée avec sécurité pour le diagnostic de l'insuffisance pancréatique externe, en raison des grandes variations de la stéatolyse se rapportant à la nature des graisses ingérées à l'état normal (Larue) et des résultats très variables trouvés en cas de lésions pancréatiques (M. Labbé). D'après H. Labbé, on serait mieux renseigné sur l'insuffisance pancréatique par le coefficient de non-absorption des graisses neutres qui, normalement, ne dépasse pas 0,30 % et qui, ici, s'élève à 1 %, 5 % et quelquefois davantage.

3° L'examen biologique comporte le dosage des trois ferments pancréatiques, mais, dans la pratique, c'est seulement l'amylase qui est recherchée. En effet, comme le fait observer M. Carnot, la lipase est détruite rapidement pendant la traversée intestinale et ne saurait être retrouvée dans les fèces, à moins de provoquer une évacuation accélérée des selles. Pour déceler la trypsine, différentes méthodes peuvent être employées, Schlecht utilise du sérum de cheval coagulé en boîte de Pétri et dépose à la surface des fèces diluées. Si ces dernières contiennent de la trypsine, la plaque de sérum se creuse de petites cupules ou se troue par places. D'autres méthodes ont été imaginées par J. C. Roux et Savignac, par Goiffon, par Carpi, mais aucune d'elles ne peut donner la mesure exacte du ferment cherché. De plus, celles qui utilisent la caséine sont critiquables, car l'érepsine intestinale peut, tout aussi bien que le suc pancréatique, digérer la caséine (Cornélius Papp). Il faut éliminer, d'autre part, les

méthodes qui utilisent la filtration des matières: ce procédé retient les ferments et doit faire place à la dilution.

C'est l'amylase qui a provoqué le plus grand nombre de travaux (à l'étranger : Léo et Von Jaksch, Roberts, Wynhausen ; en France, Ambard, Enriquez, Gaston Durand et Binet). La technique la plus usuelle, qui utilise sur une selle de purgation, la mesure du ferment par une solution d'empois d'amidon, donnerait des résultats assez fidèles. Malheureusement, l'amylase est un ferment banal, que l'on rencontre souvent le long de l'appareil digestif et son dosage ne peut, de ce fait, renseigner exactement sur l'intégrité ou la déficience du pancréas.

2) Etude de l'insuffisance pancréatique externe par l'examen des sécrétions duodénales refluées dans l'estomac

Le premier, Boas tenta de faire refluer le suc duodénal dans l'estomac, par massage.

Plus tard, expérimentant sur des chiens, Boldyreff remarqua que l'introduction d'huile dans la cavité gastrique, faisait refluer dans l'estomac de la bile et du suc duodénal. Cette notion donna à Volhardt l'idée de ses repas huileux. Il en renouvela l'expérience sur l'homme. Après avoir fait prendre au patient à jeun 200 grammes d'huile, il retirait, par la sonde, un mélange de suc duodénal, de bile et de liquide huileux. Théoriquement,

celui-ci devait surnager : la décantation aurait permis de séparer les deux liquides et d'obtenir du suc pancréatique dans la plupart des cas. En pratique, la chose n'est pas si simple, car les liquides ne sont pas nettement séparés, le suc duodénal est extrêmement difficile à recueillir isolément et partant à être dosé valablement.

3) Etude de l'insuffisance pancréatique externe par l'examen du sang

Il existe dans le sang des ferments protéolytiques et lipasiques d'origine leucocytaire, c'est la raison pour laquelle on ne peut rechercher que l'amylase dans cette humeur. Kauffmann, Lépine et Barral, Carnot, Loeper, Clerc, Rathery, Fiessinger ont consacré à cette étude un certain nombre de publications. Clerc et Loeper ont démontré que la ligature des canaux pancréatiques s'accompagne d'une augmentation de l'amylase sanguine. Ces auteurs prouvèrent par diverses expériences que tout obstacle à l'excrétion du suc pancréatique produit une augmentation du pouvoir amylolytique du sang et que toutes lésions glandulaires destructrices produit, au contraire, une diminution.

Signalons en passant, qu'un expérimentateur, Simon, trouva dans le sérum des malades atteints d'affections pancréatiques, une lipase atoxyl-résistante ; mais il la décela également dans d'autres maladies.

Pour apprécier la valeur des ferments pancréatiques, on a aussi étudié les variations des hémoconies après un repas graisseux. Mais, comme l'ont fait observer Lemierre, Brulé, Weill et Laudat, leur absence traduit le déficit des sels biliaires bien plus que l'absence de lipase pancréatique.

Un autre procédé a été proposé par Sanford M. Rosenthal ; il consiste à faire ingérer de l'amidon cru dans 50 cm³ d'eau chaude et à étudier la courbe du sucre dans le sang. A l'état normal, le sucre augmenterait rapidement jusqu'à 50 à 95 milligrammes par 500 cm³ de sang et après ligature du canal pancréatique, l'augmentation ne serait plus que de 5 à 10 milligrammes. Cette expérience n'a été faite que sur des animaux.

4) Etude de l'insuffisance pancréatique externe par l'examen des urines

De très nombreux procédés ont demandé à l'examen des urines une indication sur la fonction pancréatique. La réaction de Cammidge, basée sur la présence de cristaux spéciaux dans les cas pathologiques est une des plus connues. Citons encore l'épreuve du salol (Sahli) l'épreuve de l'iodoforme et des huiles iodées, l'épreuve du glucoïde, épreuve des pilules de cire, des capsules de gélatine... Elles ont été les unes après les autres plus ou moins abandonnées pour faire place à la recherche de l'amylase, qui apparaît dans l'urine, dans les troubles de la fonction pancréatique.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche de l'amylase urinaire. Dès 1906, Wolgemuth avait montré l'augmentation sensible du pouvoir diastasique de l'urine après la ligature des canaux pancréatiques parallèlement à l'amylasémie et il avait cherché à doser ces ferments quantitativement.

Depuis, il perfectionna sa méthode qui lui donne à l'heure actuelle des résultats satisfaisants, mais aussi parfois assez inconstants. Voici en quoi elle consiste : on prend 10 tubes à essai, on verse dans chacun 1 cm³ d'une solution de chlorure de sodium à 1 %, on ajoute dans le tube n° 1, 1 cm³ d'urine ; dans le tube n° 2, 1 cm³ d'urine également ; on mélange. On prend 1 cm³ du mélange du tube n° 2 que l'on verse dans le tube n° 3. On agite. On prend 1 cm³ du mélange du tube n° 3 que l'on verse dans le tube n° 4 et ainsi de suite jusqu'au tube n° 10. On verse alors dans chaque tube 2 cm³ de réactif. Ce réactif est composé de 10 cm³ d'une solution d'amidon, de 10 cm³ d'un mélange de phosphate et de 80 cm³ de la solution salée à 1 %. La 1re solution est préparée comme suit : dans 60 à 70 cm³ de solution bouillante de chlorure de sodium à 1 %, on verse 1 gr. d'amidon de Kahlbaum, délayé dans un peu de solution salée. On porte le volume total à 100 cm³. Le mélange de phosphate contient 5 cm³ de phosphate primaire (5 cm³ d'acide phosphorique + 5 cm³ de lessive de soude normale + 5 cm³ d'eau) et 10 cm³ de phosphate secondaire (5 cm³ d'acide phosphorique + 10 cm³ de lessive de soude normale).

Les tubes contenant le réactif sont placés dans un

porte-tubes et plongé dans un bain-marie à 45° pendant 15 minutes. Après quoi le porte-tubes est mis dans un bain froid pendant 2 à 3 minutes. On finit la réaction en dosant avec une solution normale d'iode au 1/50e.

Le chiffre normal est 64, l'augmentation pathologique commence à 128, 256, la nécrose totale de la glande donne 2000 et quelquefois davantage.

Winkelbauer et Bsteh, étudiant cette réaction pour le diagnostic des affections pancréatiques, rapportent plusieurs cas de nécrose, de tumeurs, calculs et kystes du pancréas qui donnèrent une réaction positive. Malheureusement, le fait de l'avoir trouvé positive également dans des maladies telles que péritonites et hépatites syphilitiques, enlève quelque valeur à cette épreuve. Elving, cependant, considère qu'elle a une grande valeur diagnostiquée. D'autre part, Grendal et Katsch ont trouvé des chiffres élevés de diastase dans les urines d'un sujet ayant une insuffisance pancréatique légère. Certains auteurs (Lindemaum) n'accorde quelque crédit à la présence d'enzymes dans l'urine que lorsqu'elle coïncide avec le « syndrome fécal ». Pour Loeper, l'amylasémie et l'amylasurie seraient au pancréas ce que l'ictère est au foie.

Toutes ces méthodes indirectes cherchent, en somme, à retrouver, dans le sang ou les urines, des ferments de la sécrétion pancréatique externe, indiquant l'altération de la glande. D'autres méthodes, encore beaucoup plus indirectes et qui n'ont plus rien à voir avec la valeur enzymatique du suc pancréatique ont été proposées dans ces dernières années. C'est ainsi qu'en 1912,

Cohn et Pilser, dans quatre cas de pancréatite sur cinq, appelèrent l'attention sur la présence de symptômes oculaires, corollaires d'une suractivité thyroïdienne et trouvèrent de l'exophtalmie. Moebius et Stellway constatèrent le même fait. Ces cas sont peut-être suggestifs, mais ne peuvent servir de base à une loi pathologique.

L'épreuve de Loewi ne nous retiendra pas davantage. Cet auteur recherche la dilatation pupillaire en versant dans le sac conjonctival deux à trois gouttes de solution d'adrénaline au centième. Le résultat positif serait le signe d'une insuffisance pancréatique.

Ces méthodes ont certainement quelque valeur, mais elles sont par trop imparfaites ; certaines d'entre elles ne dissocient même pas, semble-t-il, la fonction secrétoire externe avec l'interne. Les moyens qu'elles emploient sont trop indirects pour mesurer exactement la valeur fonctionnelle du pancréas.

Les plus grandes critiques peuvent, en particulier, être formulées contre les examens coprologiques. L'état de digestion des selles est, en effet, sous la dépendance du facteur « transit intestinal » (M. Labbé, J. C. Roux, Isaac Krieger, O. Rocchi) et la selle graisseuse peut résulter de plusieurs ordres de causes, par exemple : lorsque les liquides alcalins du duodénum sont déficients, quand il y a un défaut de résorption des graisses laiteuses dans l'intestin ou lorsque les aliments traversent trop rapidement l'intestin grêle pour une raison quelconque. D'autre part, Bassler a montré qu'il y a d'autres facteurs que la lipase qui jouent un rôle dans la diges-

tion des graisses. Bien plus, Landau, B. Jochwedi et R. Pekielis, n'ont-ils pas rapporté un cas de cancer du pancréas ayant évolué sans selles graisseuses ?

La recherche de la trypsine fécale est tout aussi entachée de causes d'erreur. Cet enzyme est normalement activé par l'entérokinase du duodénum ; si une duodénite chronique rend déficient ce dernier ferment, les résultats seront faussés, même si la trypsine est abondante. Du reste, au cours de la digestion, les aliments entrent en contact prolongé avec des sucs digestifs autres que le suc pancréatique qui le remplacent ou le suppléent. D'un autre côté, il faut considérer les propriétés tryptiques des bactéries nitrogènes de l'intestin qui peuvent, à elles seules, réaliser toutes les étapes de la digestion.

Les autres méthodes indirectes ont été abandonnées également en raison de la non uniformité de leurs résultats et de leur trop nombreuses causes d'erreur. Aucune d'elles, à elle seule, ne peut donner une mesure absolue de la fonction pancréatique.

C'est pour toutes ces raisons que les méthodes indirectes paraissent devoir être remplacées par un procédé permettant de recueillir le suc pancréatique à l'endroit même où il est déversé. Bien qu'il ne soit pas lui-même à l'abri de certaines critiques, il marque un réel progrès sur les méthodes précitées. On peut prévoir qu'il les remplacera toutes dans un avenir prochain.

CHAPITRE III

—

MÉTHODES D'INVESTIGATION DIRECTE POUR L'ÉTUDE ENZYMATIQUE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXTERNE SPONTANÉE

Hemmeter, le premier, proposa en 1895, une méthode de tubage direct du duodénum : mais l'outillage était si compliqué que l'auteur lui-même y renonça. Plus tard, Kühne inventa un tube composé de parties mi-flexibles, mi-rigides qui devait franchir le pylore. Ce dispositif présentait de telles difficultés qu'il fut également abandonné. Puis, ce fut en 1910, quelques mois après qu'il eut découvert le tubage duodénal, qu'Einhorn rapporta pour la première fois le procédé permettant de recueillir directement la sécrétion duodénale. Ce procédé offrait aux recherches un champ entièrement nouveau dont les médecins contemporains ne semblent pas avoir d'abord compris toute l'importance.

Tout d'abord, Einhorn imagina de faire avaler au malade 0,75 de fil de soie au bout duquel était fixé un

petit godet de métal. Au bout de trois heures, on le retirait et on en examinait le contenu. Malheureusement, les quantités ainsi prélevées étaient insignifiantes et c'est pour parer à cet inconvénient qu'Einhorn imagina le tube duodénal tel que nous l'employons aujourd'hui à quelques variantes près.

L'imagination des chercheurs s'est exercée longuement dans la recherche de modifications à l'olive terminale de la sonde. La plupart n'ont aucun intérêt pour les recherches qui sont, ici, envisagées. Signalons toutefois le dernier type de sonde — sonde de Rhils — qui ne comporte plus d'olive, et se termine comme une sonde de Nélaton urinaire avec un grain de plomb. Son grand avantage, en ce qui nous concerne, est de pouvoir s'introduire par le nez et de faire, par conséquent, un examen de ferments duodénaux soit chez un enfant jeune, soit chez un aliéné.

Diverses méthodes ont été proposées dès le début pour apprécier quantitativement les trois ferments pancréatiques contenus dans le suc duodénal. Einhorn, modifiant la méthode de Mett, prenait des tubes d'agar, contenant de l'amidon, de l'hémoglobine et de l'huile d'olive. Il y ajoutait les sucs provenant du tubage duodénal. Lay Martin recherchait l'activité enzymatique dans la bile B ; Gross mesurait l'activité tryptique en mettant dans des éprouvettes 1 cm^3 de suc duodénal et 2 cm^3 de caséine à 1/100 et il notait le dédoublement en albumines, chaque auteur cherchait une technique personnelle.

La plupart des recherches portèrent sur les trois fer-

ments. Pour la trypsine, Mandelbaum, puis J. C. Roux et Savignac, solidifièrent, en boîte de Pétri, un mélange à parties égales de lait et de gélose à 2 %. Une goutte de trypsine, déposée à la surface, produisait une tache claire.

Carnot et Mauban ont préconisé deux méthodes pour évaluer la trypsine. La première consiste à rechercher la digestion d'une solution aqueuse d'ovalbumine par le suc duodénal. Dans 10 tubes à essai, ces auteurs versent 2 cm^3 de la solution, après que cette dernière a été chauffée jusqu'à un degré voisin de l'ébullition, afin de précipiter l'albumine. Les tubes sont laissés 1/4 d'heure à l'étude à 37° ; la solution se trouve alors dans les conditions les plus favorables pour l'action des ferments digestifs. On dépose ensuite, dans chaque tube, du suc duodénal en quantités progressivement croissantes, de telle sorte que le premier tube reçoive 1 goutte et le dernier 10 gouttes. La trypsine du suc duodénal digère le précipité albumineux et les tubes s'éclaircissent d'autant plus vite que le suc en question est plus riche en ferment.

La seconde méthode emploie de la gélatine coulée en boîte de Pétri. On verse sur cette plaque des dilutions progressivement décroissantes de suc duodénal. On laisse agir pendant 24 heures à la température du laboratoire et là où il y a eu digestion, la gélatine est liquéfiée. On voit à quelle dilution cette digestion s'est produite, dans les cas normaux, l'action de la trypsine est encore très nette jusqu'à la dixième dilution.

Carpi et Papp, P. Aspehl et Rahier, Osvaldo, Rocchi,

Lueders. Bergein et Reyfuss utilisent la gélatine ; Gaultier, Roche et Baratte également, suivant le procédé de Sorensen. D'autres auteurs (Stevenin) emploient le lait en tubes dont la trypsine provoque la digestion.

Pour la lipase, différentes méthodes furent aussi proposées : certains auteurs la déterminent en mettant en contact du saindoux et du suc duodénal ; ils notent ensuite le degré de digestion. D'autres (Aspehl et Rahier) emploient le beurre de cacao fondu en plaques minces. Lueders, Bergein et Reyfuss déterminent la lipase, en recherchant son action sur une émulsion d'huile d'olive. Einhorn et la plupart des auteurs américains et allemands emploient également l'huile d'olive ou de coton. Gaultier se sert de lécithine. Carnot et Mauban de plaque de gélose-graisse émulsionnée.

Enfin pour la recherche de l'amylase, la presque totalité des auteurs emploient l'empois d'amidon additionné ou non de gélose.

Ces différentes méthodes apportèrent d'abord quelques résultats et amenèrent leurs auteurs à tirer des conclusions intéressantes de leurs travaux. C'est ainsi que Mac Clure et ses collaborateurs purent attribuer à une lésion pancréatique les anomalies de la sécrétion enzymatique du pancréas. Ils constatèrent une diminution notable de l'activité des ferments au cours des pancréatites chroniques, du cancer de la tête du pancréas, de la dégénérescence de la glande. Dans les lésions obstructrices, la diminution était plus grande encore ; dans les cas de pancréatite avec nécrose, ils notèrent une dissociation des différentes enzymes.

Cependant, malgré le progrès apporté par la découverte de la sonde duodénale, les épreuves répétées ne donnèrent que très peu de résultats probants. En raison, sans doute, de la complexité du mélange constitué par le duc duodénal, les chiffres trouvés furent à ce point variables, qu'il devenait fort difficile d'affirmer avec certitude quels étaient ceux que l'on pouvait considérer comme normaux. Isaac Krieger chercha à établir une échelle, mais il rencontra des variations si importantes, que dans un cas de cancer de la tête du pancréas, il trouva des chiffres plus élevés que ceux correspondant à un pancréas absolument intact. Grendal et Katsch trouvèrent des chiffres également déconcertants. Piersol et Bockus écrivaient à propos de la fonction pancréatique : « ce qui est désappointant, c'est de rencontrer de grandes fluctuations chez le même malade alors que les recherches sont toujours effectuées sous les mêmes conditions exactement ».

Pour remédier à tous ces inconvénients, notre maître, le Pr agrégé Chiray et ses collaborateurs Lebon et Gozlan, montrèrent, en 1925, en quoi consistaient ces erreurs et le moyen de les éviter. La première source d'erreurs, disent ces auteurs, réside dans une imparfaite technique de prélèvement ; le deuxième point important consiste dans le choix du ferment à doser ; enfin et surtout, il faut tenir compte des variations physiologiques des ferments pancréatiques chez l'homme normal.

Le suc propre aux dosages, des enzymes doit être retiré le matin à jeun, pour éviter les causes d'erreur

dues à la présence d'aliments ; le suc doit être ni trouble ni acide, par conséquent ne contenir aucune particule de suc gastrique ; de plus on ne doit envoyer dans la sonde aucune substance susceptible d'entraver la sécrétion pancréatique. Enfin, les diverses épreuves doivent être commencées dès que le liquide duodénal a été recueilli pour éviter l'action microbienne.

Vient ensuite la question du ferment à doser. Il est naturellement très important de déterminer celui qui représente plus particulièrement l'activité pancréatique, or, les courbes des trois enzymes ne sont pas toujours parallèles. Cependant le ferment qui semble donner plus exactement la valeur fonctionnelle du pancréas est la lipase. L'existence de la lipase gastrique est douteuse et, en tous cas, de très faible importance ; quant à la lipase intestinale, elle ne doit exister qu'en très petites quantités dans le suc duodénal recueilli à jeun. Pour la bile, qui intervient dans la digestion et l'absorption des graisses, elle ne pourrait remplacer l'action lipolytique du suc pancréatique, car elle ne contribue pas au dédoublement des matières grasses en acide gras et en glycérine.

Nous ne donnons pas la même importance à la trypsine, malgré que Cornélius Papp et Carpi recommandent le dosage de ce ferment. Les causes d'erreur sont ici plus importantes, car la pepsine gastrique et l'érépsine intestinale ont un pouvoir protéolytique important, capable de masquer, dans une certaine mesure, une insuffisance pancréatique. A l'appui de cette thèse, MM. Chiray, Lebon et Gozlan rapportent deux cas de

sclérose pancréatique, découverte d'autopsie ; les épreuves pratiquées chez ces deux malades, pendant leur vie, avaient fourni des chiffres laissant à supposer que leur pancréas était indemne de toute lésion.

L'amylase ne retiendra pas longtemps notre attention : tous les auteurs et en particulier Carnot et Libert, Chester Jones, William B. Castle, Francis Bayle, Goldstein de Kew, sont d'accord pour dénier toute valeur au dosage de ce dernier ferment, car plus que toute autre enzyme, son action peut être renforcée ou suppléée par d'autres ferments digestifs.

Le dosage de la lipase contenue dans le suc duodénal recueilli à jeun, est donc l'épreuve présentant le plus d'intérêt pour la recherche des altérations du pancréas. Nous sommes tout à fait opposée à la conception d'Anthony Bassler qui accorde toute sa confiance à la recherche de l amylase. C'est la lipase qui, selon nous, peut être mesurée avec quelque exactitude et c'est surtout dans ses variations qu'on devra chercher les modifications de l'activité fonctionnelle du pancréas.

Il ne restera plus qu'à tenir compte des variations physiologiques sur lesquelles notre maître Chiray et ses collaborateurs ont appelé l'attention. Les ferments pancréatiques peuvent varier, même en dehors des processus morbides, dans de larges proportions. Dans toute une série de travaux, la lipase recherchée suivant la méthode de Bondi, et la trypsine suivant la methode de Gaultier, Roche et Baratte, ont donné des chiffres très variables d'un sujet à un autre, les expériences ayant été faites dans les mêmes conditions. Ces varia-

tions se retrouvent chez un même sujet d'un examen à un autre, les conditions des expériences étant pourtant en tous points comparables. D'autre part, les divers échantillons prélevés lors d'un tubage n'ont pas tous la même richesse enzymatique.

Par conséquent, malgré le réel progrès apporté par cette nouvelle façon de procéder, elle n'est pas encore complètement à l'abri de nombreuses causes d'erreur. Il faut arriver, non seulement à la sécrétion provoquée du pancréas, mais à une technique toujours la même, aboutissant à une courbe sécrétoire constituée par les résultats de prélèvements effectués de 5 en 5 minutes, pour éliminer, autant que faire se peut, toutes ces variations qui faussent les résultats. Il est difficile de conclure à une insuffisance pancréatique si l'on ne pratique pas la méthode excito sécrétoire dont nous parlerons plus loin. Toutefois, avant d'exposer cette étude de la sécrétion provoquée, il est nécessaire de faire une petite incursion en médecine expérimentale, et dire quelques mots sur le mécanisme de la fonction pancréatique externe.

CHAPITRE IV

—

QUELQUES BRÈVES NOTIONS SUR LE MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXTERNE

Claude Bernard écrivait en 1849 : « La sécrétion du suc pancréatique se fait d'une manière intermittente : pendant l'abstinence, elle est nulle et si l'on sacrifie un animal dans ces conditions, on trouve le canal pancréatique sec, seulement lubréfié par un peu de mucosité. Pendant la digestion, au contraire, le suc pancréatique coule avec abondance et à pleins conduits ». Ces variations furent observées par de nombreux auteurs (Colin (1854), Walther (1899).).

Depuis, les physiologistes, grâce aux fistules pancréatiques réalisées sur des animaux, confirmèrent ces premières notions sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique externe : ainsi furent établis les rapports directs existant entre la sécrétion pancréatique et la digestion gastro-intestinale (Heidenhain, Pawlow).

Depuis les travaux de Pawlow et de ses collaborateurs

en 1918, le mécanisme de la sécrétion pancréatique est devenu l'objet de l'intérêt général. Pawlow déclara que la sécrétion pancréatique est provoquée par l'arrivée du chyme acide dans le duodénum et non pas par sa présence dans l'estomac. Cette excitation de la sécrétion dépend principalement de l'acidité du chyme, car si on introduit dans l'estomac une solution d'acide chlorhydrique à 0,4 % et qu'elle soit rapidement déversée dans le duodénum, il s'ensuit une sécrétion abondante de suc pancréatique.

Ce rôle de l'acide avait déjà été signalé en 1825 par Leuret et Lassaigne qui écrivaient à cette époque « l'application d'eau vinaigrée sur la face interne du duodénum fait affluer des quantités plus grandes de bile et de suc pancréatique ». En 1893, Becker observait le même fait avec de l'acide carbonique.

L'augmentation de la sécrétion, provoquée par l'ingestion d'acide chlorhydrique, Pavlow la détermina chez tous les animaux en expérience. Avec son école et après Claude Bernard, il montra à diverses reprises le rôle des acides pour déclencher la sécrétion pancréatique. Dans l'expérience des deux fistules, notamment, il constata que c'est bien le contenu gastrique qui agit mais que dans ce suc gastrique, l'agent actif est l'acide. Pawlow et ses élèves en expliquaient l'action par un mécanisme réflexe. Solinski attribue également à l'acidité du suc gastrique arrivant au contact de la muqueuse duodénale, le rôle principal de la sécrétion pancréatique externe. Terroine estime, de même, que « l'excitant normal de la sécrétion pancréatique est

l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Les autres substances contenues dans le chyme peuvent, ou bien exercer une action excitante propre ou bien augmenter ou diminuer l'action excito-sécrétoire de l'acide chlorhydrique, mais c'est toujours à lui qu'il faut essentiellement rapporter l'action excito-sécrétoire du chyme lors de son arrivée dans l'intestin ».

Une autre preuve de cette théorie a été fournie par Enriquez et Hallion. Ces auteurs ont introduit de l'acide dans le duodénum d'un chien et ont injecté le sang de cette portion d'intestin à un autre chien porteur d'une fistule pancréatique. Ce sang provoqua chez le chien injecté une abondante sécrétion.

Popielski, et indépendamment Wertheimer et Lepage, démontrèrent que même lorsque les nerfs de la sécrétion pancréatique sont sectionnés, cette sécrétion est provoquée par l'arrivée de l'acide. Popielski attribue ce fait à un réflexe dont le centre se trouve dans le pancréas. Mais cette action de l'acide est limitée à la portion de l'intestin juxta-pylorique, car l'introduction d'acide dans le rectum (Popielski, Wertheimer et Lepage) n'exerce, sur le pancréas, aucune action excito-sécrétoire.

Les auteurs précités attribuent tous à l'acide du chyme gastrique le pouvoir de provoquer la sécrétion pancréatique, les travaux de Bayliss et Starling apportèrent une notion nouvelle, car ces auteurs démontrèrent d'une façon frappante, que dans l'action de l'acide dilué sur la muqueuse duodénale, il se formait une substance, appelée par eux « sécrétine ». Cette substance passant

dans le sang provoque la sécrétion du pancréas même si toutes les connections nerveuses avec la glande sécrétante sont interrompues. De plus, Starling fit remarquer que, tandis que dans la bouche, la réaction qui doit être rapide, est entièrement sous la dépendance du système nerveux, dans l'estomac, le mécanisme nerveux est combiné avec le mécanisme chimique. La sécrétion nerveuse reste prépondérante dans ce viscère. Starling ajoute qu'en ce qui concerne le pancréas, le mécanisme chimique primitif, notamment la formation d'hormones et leur circulation dans le sang jusqu'aux tissus spécifiques, suffit pour déclencher l'activité totale de la glande et il est douteux que le système nerveux joue un rôle quelconque dans cette activité. Donc au mécanisme réflexe de Pawlow, les auteurs anglais opposent le mécanisme chimique et surtout celui des hormones, l'agent en jeu étant ici la sécrétine. Ils restent absolument convaincus que ce mécanisme existe normalement et prédomine dans la production de la sécrétion pancréatique.

Cette théorie a eu de nombreux partisans, d'autre part, quelques auteurs, sans la rejeter complètement, interprétèrent le mécanisme de la sécrétion d'une façon différente. Ainsi, Mellanby démontra, après une importante série d'expériences, que l'arrivée de l'acide chlorhydrique dans le duodénum, ne constitue pas le stimulant essentiel de la sécrétion pancréatique, selon la thèse de Popielski, mais que, si on ajoute un extrait de la muqueuse pylorique, une sécrétion abondante se produit. En analysant cette action, cet auteur parut dé-

montrer que l'effet était dû à l'introduction de la bile dans le duodénum. L'extrait acide de la muqueuse pylorique provoqua la sécrétion de cette bile et produisit une réaction adéquate. Le facteur essentiel était l'acide cholique contenu dans les cellules biliaires, car l'injection dans le duodénum de cholate de soude pur provoqua une abondante sécrétion de suc pancréatique.

Si cet auteur ne rejette pas complètement les conclusions de Bayliss et Starling, il conteste cependant l'importance de la sécrétine dans l'activité pancréatique. Lui-même accorde toute valeur à l'acide cholique et il cherche à démontrer que cet acide est la substance véritablement active dans le duodénum ; son absorption est prompte, favorisant celle de la sécrétine, qui passe dans le sang et de là dans le pancréas. Si la sécrétine est le stimulant pancréatique immédiat, elle agit parce qu'elle est portée au pancréas par l'acide cholique. Dans leur passage à travers la muqueuse intestinale, les sels biliaires absorbent la sécrétine contenue dans les cellules de la muqueuse et la portent dans le sang qui l'amène au pancréas. Dans cette fonction, ni le pneumogastrique, ni le grand sympathique n'agissent et la sécrétine dans le sang est le seul facteur important.

Mellanby, reprenant la question avec un de ses collaborateurs, Huggett, émet des doutes sur l'influence de l'acide et il arrive à cette conclusion « qu'en tous cas, si le mécanisme de la sécrétine est indéniable, dans la production de la sécrétion externe du pancréas, elle peut très bien fonctionner en l'absence d'acide chlorhydrique gastrique ».

De même, Lay Martin rapporte qu'il lui fut possible de provoquer un flot normal d'enzymes pancréatiques en injectant à travers le tube duodénal 5 cm³ de liquide achylique filtré, retiré le matin même du suc gastrique d'un malade atteint de cholécystite chronique lithiasique.

Contre la théorie de Bayliss et Starling, il faut encore rapporter les travaux de von Fürth. Cet auteur a démontré clairement qu'il n'est pas nécessaire d'invoquer l'existence de la sécrétine pour expliquer la stimulation pancréatique, car plusieurs substances chimiques bien connues, présentes normalement dans la muqueuse duodénale, provoquent la même faculté d'excitation. Les expériences de Bayliss et Starling sur des animaux consistaient en injections intra-veineuses d'extraits duodénaux en solution chlorhydrique ; or, ces extraits provenant de la macération de la muqueuse pouvaient très bien former des composés provenant de la décomposition des protéines et similaires à ceux qui se produisent pendant la digestion. De tels composés, injectés dans la circulation d'un animal, pourraient jouer un rôle dans l'excitation de la sécrétion pancréatique. D'après Heig, il existerait plusieurs substances pouvant remplacer l'acide : oxycrinine, éthylocrinine, sapocrinine. Les conclusions d'Edkins sont analogues.

On se trouve donc jusqu'ici en présence de deux théories principales : celle qui attribue à l'acide chlorhydrique le pouvoir de déclencher la sécrétion pancréatique, et celle qui invoque l'action excito-sécrétoire de la sécrétine sur la glande. Avec Mac Clure et ses col-

laborateurs, on voit naître une troisième théorie, car ces auteurs considèrent la sécrétine comme une substance hypothétique ; ils estiment que les travaux de Bayliss et Starling ne sont pas concluants, les expériences ayant toutes été faites sur de petits animaux. De plus, dans de nombreux cas d'achylie, ces expérimentateurs trouvèrent une sécrétion pancréatique normale. Ils en conclurent qu'il fallait quelque chose de plus que el passage acide du suc gastrique dans le duodénum pour stimuler la sécrétion pancréatique.

Il avait déjà été prouvé par diverses expériences que lorsque l'estomac et le duodénum sont vides, il n'y a pas de sécrétion pancréatique, ou bien elle est pratiquement nulle. Le flot de suc pancréatique n'arrive et ne se maintient qu'aussi longtemps que dure le passage des aliments à travers le pylore et le duodénum. Mac Clure et ses collaborateurs Wetmore, Reynolds, orientèrent leurs recherches dans cette voie et employèrent divers aliments pour provoquer la sécrétion pancréatique externe et en étudier le mécanisme. Ils arrivèrent vite à cette conclusion que les facteurs essentiels de cette sécrétion sont les produits de la digestion, la qualité des aliments ingérés provoquant une plus ou moins grande concentration enzymatique. Cette concentration n'est nullement en rapport avec l'acidité du contenu duodénal.

De très nombreux expérimentateurs étudièrent cette action des aliments sur la sécrétion pancréatique. Daniel Silvermann et Willy Denis eurent la chance d'avoir comme sujet d'expériences un nègre porteur d'une fis-

tule duodénale par rupture traumatique. Ils purent examiner ce malade à jeun et après l'ingestion d'aliments. Il leur était très facile de recueillir directement le suc duodénal au fur et à mesure de sa sécrétion. Ils recherchaient ensuite la teneur de ce suc en enzymes et purent tirer de leurs multiples expériences les conclusions suivantes : comparativement au suc prélevé à jeun, celui retiré après l'ingestion d'un mélange de protéines, de graisses et d'hydrates de carbone contenait une plus grande quantité de lipase et de trypsine. L'ingestion de graisses donna une très notable augmentation de l'amylase et de la trypsine dans les 26 minutes qui suivirent la prise de la première portion et 20 minutes après une augmentation marquée dans la concentration de la lipase. L'ingestion de protéine et d'une petite quantité de graisses sous la forme de huit blancs d'œufs et d'un jaune cuit deux minutes produisit le plus grand résultat observé : les trois enzymes pancréatiques donnèrent le maximum de concentration notée dans les observations précédentes. L'ingestion d'amidon ne donna qu'un peu de trypsine. Après un repas mixte, la quantité maxima de suc pancréatique était recueillie entre la deuxième et la quatrième heure après le repas, mais c'était le flot initial qui était le plus chargé en enzymes.

Ces expériences donnent raison à la théorie de Walther qui avance que diverses classes d'aliments sont capables de provoquer la sécrétion pancréatique, mais avec une certaine spécificité, chaque aliment déterminant surtout la sécrétion de l'enzyme propre à sa diges-

tion. Ceci est encore confirmé par les travaux de Mellanby, Anrap, Lush, Palmer, prouvant que les enzymes seraient sécrétées d'une façon correspondante à l'excitation qu'elles auraient reçue.

Dans les expériences faites à Boston par Mac Clure il apparaît nettement aussi que la sécrétion pancréatique est influencée par la sorte d'aliment ingéré ; elle est par exemple beaucoup moins prononcée après l'absorption d'un verre d'eau qu'après l'ingestion d'aliments. Boris Goldstein dit de même « que le pouvoir enzymatique du suc pancréatique de l'homme dépend du mode d'alimentation ». Pawlow rapporte également que lorsqu'on fait ingérer une certaine sorte d'aliments, on obtient une augmentation de l'enzyme spécifique de ce type particulier d'aliments.

Cette opinion est partagée par de nombreux auteurs Einhorn, Friedenwald et Sindler, Mac Clure, Jones Wermores et Reynolds, Meyner, Spencer... Elle est combattue par contre par Delezenne et Frouin, Bassler, Grote Wohlgemuth qui se déclarent pour la non-dissociation des enzymes pancréatiques.

D'autre part, les facteurs psychiques entrent-ils en ligne de compte dans la sécrétion pancréatique et jouent-ils un rôle ? Les travaux de Pawlow semblent l'affirmer et prouver l'existence d'une sécrétion psychique qui serait cependant beaucoup moins prononcée que celle de l'estomac. Une question plus intéressante est de savoir si différents agents provoquent la même sécrétion. Certains auteurs en sont convaincus. Pawlow et ses élèves ont montré la différence de sécrétion obtenue après

l'excitation du vague ou par l'intermédiaire de l'acide. Le suc pancréatique prélevé après l'excitation du vague est beaucoup plus riche en substances organiques ; on pourrait, de ce fait, conclure que l'influence des divers aliments serait différente suivant qu'ils agiraient sur le vague ou par l'intermédiaire de l'acide. Cette question est extrêmement discutée.

Enfin, pour finir, signalons la théorie nerveuse défendue par quelques auteurs (Popielski) ; mais elle paraît difficile à mettre en évidence et reste très discutable. La plupart des expérimentateurs précités dans ce chapitre (Terroine, en particulier) la mettent en doute.

De tout ce long exposé, il découle qu'il y a, en somme, deux grandes classes de moyens provocateurs de la sécrétion pancréatique : les aliments et la sécrétine. Aussi, après avoir passé en revue les substances employées en médecine expérimentale pour provoquer la sécrétion de la glande, nous avons étudié particulièrement l'action du lait et de la sécrétine, dans le but de trouver la méthode pratique la plus favorable à l'excitation sécrétoire du pancréas. Nous exposerons plus loin nos diverses tentatives sur l'homme.

CHAPITRE V

MÉTHODES D'INVESTIGATION DIRECTE POUR L'ÉTUDE ENZYMATIQUE DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXTERNE PROVOQUÉE

Nous savons que normalement la sécrétion pancréatique est pratiquement nulle pendant la période de jeûne et que le flot de suc pancréatique n'arrive et ne se maintient qu'aussi longtemps que dure le passage des aliments, le flot initial étant cependant le plus chargé en enzymes. Il faut donc un mécanisme excito-sécrétoire pour déclencher la sécrétion externe du pancréas et cette notion fait bien comprendre pourquoi le tubage à jeun pratiqué pourtant dans les meilleures conditions, n'a pas donné à ses expérimentateurs toutes les satisfactions qu'ils en escomptaient. Notre maître Chiray l'a bien montré dans des publications précédentes et c'est ce qui l'a conduit avec ses collaborateurs Lebon et Gozlan à chercher, parmi les substances capables d'exciter la fonction pancréatique, quelles étaient celles qui offraient les plus grands avantages pour rechercher

les anomalies et les déficiences de cette fonction, car disaient-ils « il nous paraît légitime d'admettre comme un véritable postulatum qu'à la suite d'une action excito sécrétoire le pancréas sain réagit plus complètement que le pancréas malade. En comparant la quantité de suc obtenu et la valeur enzymatique du dit suc avant et après l'excitation sécrétoire, on doit être renseigné sur la valeur fonctionnelle de la glande ».

Le problème était le suivant : trouver une substance élective ne produisant que la sécrétion pancréatique seule et la déclenchant de telle sorte qu'il soit possible d'obtenir dans un temps assez court les éléments permettant un diagnostic certain.

La première partie du problème était très difficile à résoudre ; la plupart des substances ayant une action excitante sur le pancréas, agissent de la même façon sur les autres glandes digestives et le liquide recueilli est un mélange complexe de suc gastrique, de bile, de sucs intestinal et pancréatique dans lequel il est absolument impossible de séparer ce dernier suc.

D'autre part, si l'action excitante exercée sur les sécrétions biliaires et intestinales l'emporte sur celle du pancréas, l'activité enzymatique du suc duodénal sera trouvée diminuée même si le pancréas est intact. Il faut donc, parmi les substances capables d'exciter le pancréas, trouver celle qui n'aura d'action que sur cette dernière glande ou bien qui ne provoquera pas un flot biliaire et intestinal trop considérable pouvant fausser les résultats.

Les substances les plus employées en France et à

l'étranger pour provoquer la sécrétion externe du pancréas sont les suivantes : l'acide chlorhydrique, l'éther, l'alcool, la peptone, l'insuline, les graisses, la pilocarpine, la pancréatine, l'histamine et le lait.

Nous avons longuement parlé au chapitre précédent de l'action de l'acide chlorhydrique gastrique sur la sécrétion pancréatique. De nombreux physiologistes ont établi depuis longtemps que cet acide est l'excitant normal de la sécrétion du pancréas. Il suffit de revoir les travaux de Pawlow et de ses élèves, de Bayliss et Starling et leur théorie sur la sécrétine pour comprendre qu'on ait essayé de reproduire le mécanisme physiologique normal en injectant directement dans le duodénum de l'acide chlorhydrique à l'aide de la sonde d'Einhorn. Notre maître Chiray, avec Lebon et Gozlan, après Carnot et Libert en France, Deloch en Allemagne, ont recommencé cette expérience en employant 30 cc. d'une solution chlorhydrique aqueuse à 3 pour 1000. Cette injection a provoqué souvent une abondante sécrétion de suc duodénal, d'un pouvoir digestif élevé, mais ce n'est pas toujours le cas. D'autres fois, en effet, alors que le pancréas était indemne de toute lésion, une injection semblable, de 30 cc. de solution chlorhydrique, a provoqué une diminution importante de la sécrétion duodénale de faible teneur enzymatique. Ces expériences tentées chez douze sujets normaux, dans des conditions analogues, n'ont pas donné partout les mêmes résultats, sauf toutefois en ce qui concerne le débit qui, à une exception près, est toujours fort augmenté par l'injection intraduodénale de solution acide. L'acide chlorhydrique

a également une influence sur la richesse pigmentaire de la sécrétion qu'il provoque, mais cette action n'est pas constante : en effet, si la quantité de pigments est augmentée dans certains cas — présence de bile B dans un cas de M. Chiray — elle reste souvent sans changement ou bien elle est trouvée diminuée.

Mais ce qui importe surtout, c'est de connaître la teneur en enzymes pancréatiques du suc prélevé après l'injection d'acide chlorhydrique. En nous reportant aux expériences de notre maître Chiray, tentées sur des sujets normaux, nous pouvons constater que la valeur enzymatique du suc duodénal prélevé après instillation intra-duodénale de solution chlorhydrique est extrêmement variable d'un sujet à un autre. En effet, si dans certains cas la quantité de lipase et de trypsine a été augmentée dans des proportions intéressantes, dans d'autres cas elle est à ce point diminuée que l'on pourrait logiquement conclure à une déficience pancréatique. Devons-nous en déduire que dans le dernier cas nous nous sommes trouvée en présence d'une altération insoupçonnée de l'organe ou bien que l'acide chlorhydrique a une action inconstante qui ne se manifeste que de temps à autre? Les travaux des auteurs déjà cités démontrent assez nettement que cette dernière hypothèse est vraisemblablement fausse. L'acide chlorhydrique, en effet, n'agit pas seulement sur le pancréas, mais aussi sur les autres glandes digestives, et c'est justement cette action complexe qui peut expliquer les résultats irréguliers mentionnés ci-dessus. L'émission d'un suc d'action enzymatique diminuée

n'est qu'un phénomène apparent ; en réalité, il y a la même quantité de ferments, mais ils se trouvent très dilués par les sécrétions des autres sucs digestifs : bile et suc intestinal. L'acide chlorhydrique agit même sur la vésicule et la contraction de cette dernière, provoquant l'excrétion de son contenu, a été montrée par M. Chiray et ses collaborateurs.

Par conséquent, s'il est indéniable de reconnaître à l'acide chlorhydrique une action sur le pancréas, il ne peut servir dans les expériences ayant pour but la recherche de la valeur fonctionnelle de cette glande en raison de l'action simultanée exercée par cet acide sur les sécrétions biliaire et intestinale, voire même sur la contraction vésiculaire.

Ce sont Katsch et Friedrich qui, en 1922, proposèrent d'injecter de l'éther dans le duodénum pour provoquer la sécrétion pancréatique. Ils envoyaient lentement à travers la sonde d'Einhorn 1 à 4 cm d'éther sulfurique ; ils attendaient un quart d'heure et prélevaient le suc duodénal par la méthode ordinaire d'aspiration ou de siphonage. Katsch prétendait alors recueillir chez les gens normaux une certaine quantité de suc duodénal ; s'il n'y avait pas de suc, c'est que l'on se trouvait en présence d'une modification de la sécrétion pancréatique ou d'une altération des canaux excréteurs Katsch était convaincu que son procédé était excellent et correspondait pour le pancréas au réflexe à la pituitrine pour les voies biliaires ; de même que celui ci, lorsqu'il est négatif, indique un trouble des voies biliaires, de même le réflexe à l'éther négatif serait le

signe d'une obstruction des canaux pancréatiques ou d'une lésion du pancréas. Kastch pensait pouvoir déceler, avec cette méthode, non seulement les grosses altérations de la glande, mais encore les petites lésions passées inaperçues avec les autres procédés.

Les recherches de Katsch et Friedrich ont été reprises en France et à l'étranger. En Allemagne, Deloch, Isaac Krieger et Grote, en France, Marcel Labbé et ses collaborateurs, Chiray et ses élèves ont repris la question. Les conclusions de ces auteurs ne sont pas tout à fait en concordance avec les résultats de Katsch. Bien souvent, en effet, chez des individus normaux, l'injection d'éther n'a donné aucun résultat et n'a provoqué aucune augmentation ni du débit ni de la teneur en ferments du suc pancréatique ainsi obtenu. Grote, par contre, rapporte un réflexe à l'éther positif dans un cas de pancréas très atrophié, constaté à l'autopsie. D'autres auteurs (Marcel Labbé) recueillant, par l'injection intra-duodénale d'éther, un suc pancréatique très mélangé de bile, modifient la méthode en vidant au préalable la vésicule avec du sulfate de magnésie suivant la technique de Meltzer-Lyon. Ils peuvent ainsi recueillir un suc pancréatique à peu près pur qu'ils trouvent diminué dans les lithiases et les lésions destructrices, mais qui se montre impuissant à déceler les petites lésions de la glande. Rabe, de Hambourg, n'est pas loin de nier le réflexe à l'éther, car ses expériences tentées sur 18 chiens ne lui ont pas donné entière satisfaction ; il estime en tous cas qu'on ne peut pas l'employer sûrement dans un but de diagnostic. Notre maître Chiray et

ses collaborateurs ont trouvé que l'éther n'avait qu'une action modérée sur la sécrétion pancréatique. Chez un sujet porteur d'une fistule pancréatique externe, une injection intra-duodénale d'éther n'augmenta presque pas le débit de la sécrétion ; par contre, une injection faite avec une solution chlorhydrique provoqua un flot abondant de suc pancréatique. Chez les sujets normaux, le débit de la sécrétion est généralement un peu augmenté ; la richesse pigmentaire et la concentration enzymatique varient beaucoup d'un sujet à un autre : elles sont trouvées augmentées quelquefois, diminuées la plupart du temps. Il est par conséquent impossible de conclure dans un sens ou dans un autre et cette méthode ne semble pas devoir être retenue pour déceler avec certitude les lésions pancréatiques ; ajoutons qu'elle provoque, chez certains malades, des sensations désagréables ou pénibles telles que douleurs épigastriques avec angoisse, tachycardie, congestion de la face, nausées, même si toutes les précautions désirables ont été prises au moment de l'injection. Elle est de plus contre indiquée chez les sujets atteints d'ulcus qu'elle met en danger d'hémorragies, étant donné l'action congestive de l'éther sur la muqueuse intestinale.

Le sulfate de magnésie est l'excitant de choix pour provoquer l'écoulement de la bile contenue dans la vésicule et les voies biliaires. Les travaux de Meltzer et de V. Lyon ont nettement démontré le mécanisme de cette excitation. Son action sur le pancréas est à peu près nulle, en tous cas nettement moins manifeste. Cette opinion n'est pas partagée par Carnot et Libert

qui reconnaissent au sulfate de magnésie une action excito sécrétoire mixte bilio-pancréatique. Les observations de notre maître Chiray ne concordent pas avec celles des auteurs précités, car, chez trois chiens chloralosés et porteurs de fistule du canal de Wirsung, le sulfate de magnésie ne provoqua à aucun moment la sécrétion pancréatique. Cette constatation fut confirmée par les expériences de Villaret et Justin Besançon, pratiquées sur un sujet porteur d'une fistule pancréatique externe. En effet, chez ce malade, l'injection magnésienne par la sonde d'Einhorn provoqua immédiatement l'excrétion de 18 cm^3 de bile B, alors que par la fistule wirsungienne ne s'échappait que 3 cm^3 de suc pancréatique pendant le même laps de temps. Par conséquent, si le sulfate de magnésie peut être employé avec grand succès dans le diagnostic des affections des voies biliaires, il faut l'abandonner pour l'exploration de la fonction pancréatique, son pouvoir excito-sécrétoire sur le pancréas étant pratiquement nul.

Les solutions peptonées (peptone de Witte) employées par Stepp et d'autres auteurs ont dû, pour les mêmes raisons, être abandonnées pour l'étude de la fonction pancréatique : leur action étant surtout nette sur les voies biliaires et la vésicule dont elles provoquent la contraction aussi efficacement, bien que moins brutalement, que le sulfate de magnésie.

L'insuline, dont l'action sur le pancréas a été recherchée par quelques auteurs (Collazo et Dobieff, Ono Yashida, Arima) ne semble pas provoquer la sécrétion pancréatique externe. Des recherches effectuées par

Lambert et Hermann sur des chiens morphinés (1 gr. par kilogr.) porteurs d'une fistule pancréatique temporaire, ne leur permettent pas de conclure en faveur de l'action excitatrice de l'insuline sur la sécrétion pancréatique externe ainsi que l'avaient fait Collazo et Dobieff. Les animaux recevaient une injection intra-veineuse d'insuline Byla et à aucun moment on n'a pu constater d'augmentation de la sécrétion. Fernando Fonseca et Alberto de Carvalho rapportent des observations analogues et ne constatent avant et après l'injection d'insuline aucune variation dans la richesse en ferments du suc duodénal. Ils en concluent que l'action de l'insuline sur la sécrétion pancréatique externe est nulle. MM. Chiray, Lebon et Gozlan firent des constatations analogues sur des sujets normaux auxquels ils injectèrent 15 unités d'insuline Byla. D'autres auteurs, Brusch et Horsters, Dobieff, Sakuraï, Nitzescu, ont trouvé par contre que l'insuline avait une action excitatrice sur la sécrétion biliaire, tandis que Detre et Sivo, Terashima, provoquaient avec la même substance la sécrétion gastrique.

Les huiles ont une action excito-sécrétoire sur le pancréas, mais elles déterminent en même temps une sécrétion biliaire abondante et doivent être abandonnées pour notre étude au même titre que le sulfate de magnésie, l'acide chlorhydrique et la peptone.

La pilocarpine, qui détermine en même temps que la sécrétion pancréatique celle de la salive, du suc gastrique et du suc entérique, sera laissée de côté également.

La pancréatine, utilisée par Aaron, par Silvermann

et leurs collaborateurs, n'a pas donné de résultats assez probants et ne semble pas pouvoir être employée pour déceler les altérations du pancréas.

La méthylguanidine, qu'utilisèrent Krimberg et Komarow de Riga, aurait une action excito-sécrétoire sur le pancréas. Les expériences tentées sur des chiens auraient donné des résultats intéressants ; mais ils sont très inconstants et souvent les mêmes doses sont loin de produire les mêmes effets dans des conditions analogues ; de plus l'action de la méthylguanidine s'étendrait à toutes les glandes du tractus digestif et ne serait pas élective pour le pancréas.

L'histamine ne doit pas davantage être retenue ; cette substance produit surtout une très abondante sécrétion du suc stomacal qui s'écoule dans le duodénum et fausse les résultats. Elle est seulement une épreuve d'exploration gastrique.

Le lait retiendra bien davantage notre attention, car ses résultats sont plus constants et fidèles que ceux des autres substances précitées. Notre maître Chiray et son collaborateur Lebon, puis Lebon et Maire, ont entrepris une série d'expériences toutes extrêmement probantes. Nous-même avons continué ces travaux et nos résultats concordent avec les leurs.

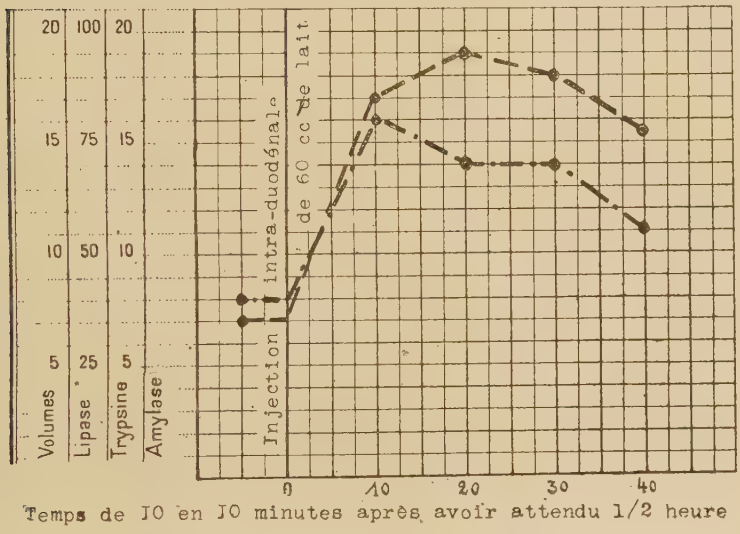
Cette épreuve est faite de la façon suivante : une fois la sonde duodénale en place, on vide la vésicule et les canaux biliaires avec une injection de 40 cm^3 de sulfate de magnésie à 33 %. Après avoir éliminé les trois différentes biles, on injecte à travers le tube, 60 cm^3 de lait bouilli et tiède, puis quelques centicubes d'eau tiède

pour débarrasser la sonde des particules de lait qui pourraient y adhérer. On laisse le lait agir une demi-heure. Au bout de ce temps, on aspire doucement et on rétablit le siphonage. Pendant les premières 15 minutes et quelquefois davantage, le liquide qui s'écoule est trouble, d'apparence laiteuse, quelques grumeaux de lait le souillent ; il faut rejeter tout ce liquide impropre aux examens et attendre que le suc s'écoule enfin limpide ; à ce moment, il est presque incolore la plupart du temps. C'est ce liquide que l'on recueille et dans lequel on dose les enzymes pancréatiques. La lipase est recherchée par la méthode de Bondi, la trypsine par la méthode de Gaultier, Roche et Baratte.

L'action excito-sécrétoire du lait sur le pancréas est indéniable et avait été déjà signalée par Mc Clure et ses collaborateurs, Damade et de Grailly, Silvermann et Willy Denis. Il semble bien que cette substance agisse électivement sur le pancréas, car après la demi-heure d'attente, le liquide s'écoule clair, abondant et le plus souvent il n'est pas teinté de bile ; il est de réaction alcaline et les divers échantillons prélevés, à partir de ce moment, montrent, chez les sujets normaux, une augmentation des enzymes pancréatiques, comparativement aux échantillons prélevés avant l'injection du lait (voir courbe n° 1).

Après avoir provoqué la sécrétion externe du pancréas chez un certain nombre de sujets normaux, Lebon et Maire cherchèrent à dépister les différentes affections pancréatiques en appliquant cette méthode à toute une série de malades. Ils trouvèrent ainsi une sécrétion

pancréatique fortement diminuée dans les ictères par rétention dus à un cancer de la tête du pancréas, normale ou presque, dans les ictères dus à une affection des voies biliaires. Au cours des ictères infectieux, ces

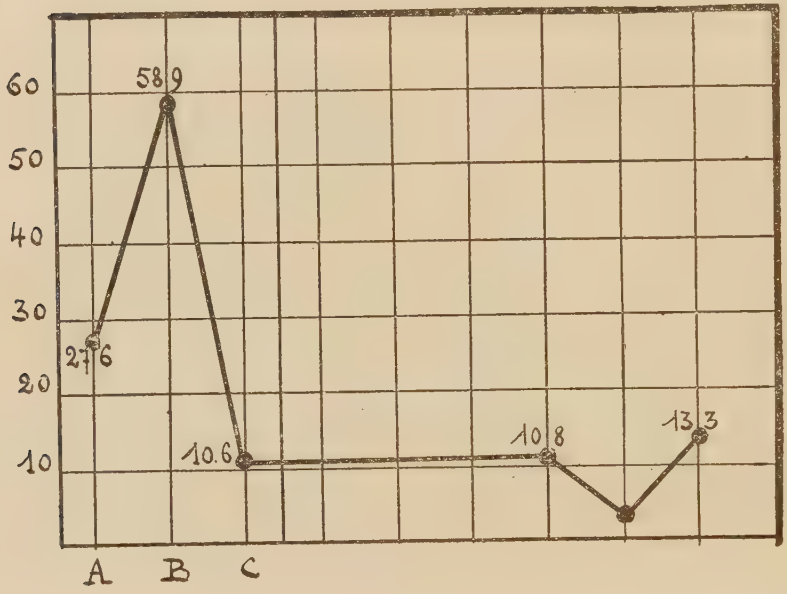


Courbe nº 1. — Obtenue chez les sujets normaux avec l'épreuve du lait.

auteurs observèrent souvent une baisse appréciable de la courbe de l'activité des enzymes pancréatiques (courbe nº 2).

Au cours des cirrhoses, l'épreuve par le lait révéla plusieurs fois une altération de la fonction du pancréas, (courbe nº 3), de même au cours des cholécystites lithiasiques ou non, Lebon et Maire, ont souvent observé une

diminution notable de l'activité enzymatique. Dans ces cas, on est peut-être en droit d'inférer que le pancréas était touché parallèlement, car dans un cas de cholécys-

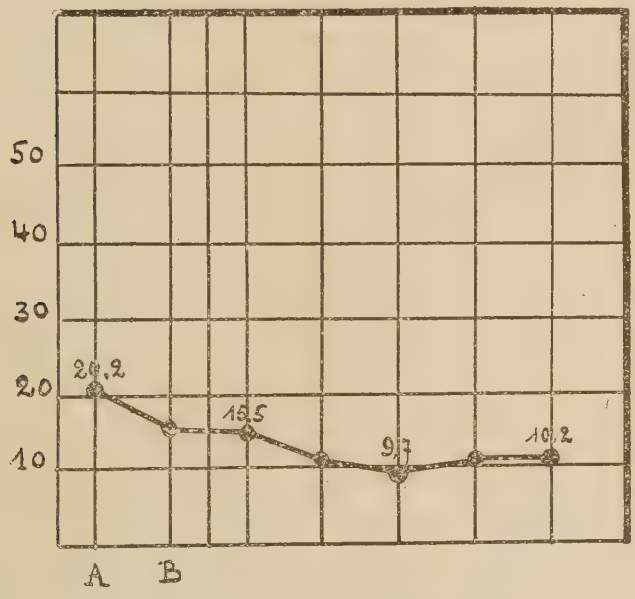


Courbe n° 2. — Courbe de lipase obtenue au cours d'un ictère infectieux d'après MM. Lebon et Maire

tite lithiasique — malade de M. Chiray, chez lequel l'activité enzymatique avait été trouvée au-dessous de la normale — M. Desmarest qui pratiqua la cholécystectomie, signala une induration anormale de la tête du pancréas.

Après ces auteurs, nous avons recommencé cette épreuve sur quelques sujets et notamment chez une femme particulièrement facile à tuber. Nous n'avons

pas réuni un nombre suffisamment grand d'observations pour être à même de tirer des conclusions de notre travail et nous nous contentons d'adopter celles de MM. Chiray, Lebon et Maire, car nos quelques obser-



Courbe n° 3. — Courbe de lipase obtenue au cours de cirrhoses d'après MM. Lebon et Maire

vations cadrent tout à fait avec leurs résultats. Cependant, il nous a été permis de constater la constance des courbes chez différents sujets et chez un même individu après plusieurs semaines d'intervalle, en particulier chez les sujets normaux et cette constatation nous met en droit de conclure à la réelle valeur de l'épreuve.

Par conséquent, de toutes les substances employées en médecine expérimentale, pour provoquer électivement la sécrétion externe du pancréas, la plupart doivent être éliminées parce qu'elles ont le défaut commun de provoquer parallèlement la sécrétion pancréatique et celle des autres glandes digestives, à des degrés variables. Comme il est impossible de séparer par le tubage ces diverses sécrétions, le suc pancréatique se trouve souvent dilué, de telle sorte qu'il peut sembler déficient alors que la glande est absolument normale. L'acide chlorhydrique, l'éther, la peptone, l'insuline, l'histamine, la méthylguanidine, provoquent tous la sécrétion de plusieurs glandes digestives et doivent être éliminés de ce fait. Le lait seul a semblé donner des résultats constants, non seulement chez plusieurs sujets, mais chez un même sujet à une ou plusieurs semaines d'intervalle ; il est donc intéressant à retenir pour étudier la sécrétion externe du pancréas et en noter toutes les anomalies. Malheureusement, l'expérience est longue et nombre de malades sont fatigués par ces pénibles examens. C'est la raison pour laquelle nous avons tenté de poursuivre le même but avec une substance présentant les mêmes avantages, la même constance, la même fidélité, mais abrégeant considérablement l'épreuve : la sécrétine. De nombreux physiologistes avaient déjà expérimenté cette substance sur des animaux et avaient constaté son action excito-sécrétoire sur le pancréas, mais le procédé n'avait jamais été appliqué à l'homme. Avec notre Maître Chiray, nous avons étudié l'action de la sécrétine chez les individus

normaux et dans quelques cas pathologiques et nous espérons arriver, par ce procédé, à explorer la fonction pancréatique et à dépister, grâce à lui, les différentes affections de la glande.

CHAPITRE VI

—

LA SÉCRÉTINE. NOTRE CONCEPTION NOS RÉSULTATS A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Depuis les importants travaux de Bayliss et Starling, on sait que l'arrivée du chyme gastrique met en liberté une hormone excito-sécrétoire pour le pancréas : la sécrétine. Ces auteurs ont montré que des macérations de muqueuse duodénale dans l'acide chlorhydrique, injectées dans la circulation générale, provoquent une très abondante sécrétion pancréatique. Cette notion a suscité d'innombrables travaux. Certains auteurs, Fleig, Wertheimer, Enriquez et Hallion, mirent en évidence le passage de la sécrétine dans la circulation générale, au moment où l'acide chlorhydrique est introduit dans le duodénum ; d'autres, Popielski, Wertheimer et Lepage, Launoy, Morel et Terroine, étudièrent la rapidité d'apparition et les variations de la sécrétion après des injections intra duodénales et intra-veineuses de sécrétine. Pour nous en tenir aux travaux les plus récents, citons Cowgill et Denel, de New Haven, qui ont cherché, sur des animaux anesthésiés, l'action de la sécrétine sur la

sécrétion pancréatique. Ils ont injecté cette substance par voie intra-artérielle, intra-veineuse et dans la circulation portale. Cette dernière n'a pas eu grande influence sur le pancréas, tandis que l'injection intra-veineuse a donné une réaction sécrétoire rapide et abondante. Citons encore Lambert et Hermann, Marie Skarzynska, L. Garrelon, Santenoise et Legrand, qui renouvelèrent ces expériences et trouvèrent les mêmes résultats. Tous les auteurs précités reconnaissent que la sécrétion provoquée par la sécrétine est en tous points comparable à la sécrétion normale et que le mécanisme de cette sécrétion est bien mis en jeu par l'action de cette hormone.

Mais toutes ces expériences restaient du domaine de la médecine expérimentale et étaient impossibles à réaliser sur l'homme, en raison de l'action hypotensive et choquante des injections d'extraits d'organes (Carnot et Libert). C'est alors que MM. Penau et Simonnet trouvèrent, pour la sécrétine, un procédé de préparation assez semblable à celui qui est utilisé pour l'insuline et qui leur permit d'obtenir une sécrétine purifiée, dénuée de toute action hypotensive et ne possédant qu'un faible pouvoir choléoexcrétoire.

La sécrétine fut successivement injectée par voie sous-cutanée, par voie intra-musculaire et par voie intra-veineuse.

1° La sécrétine en injection sous-cutanée

Notre maître Chiray et ses collaborateurs expérimentèrent la sécrétine sur quelques-uns de leurs malades.

Les injections sous-cutanées ne leur donnèrent pas entière satisfaction, car, si dans certains cas ils obtinrent une augmentation nette du pouvoir enzymatique du suc duodénal, dans d'autres cas, chez des sujets supposés normaux, ils notèrent une diminution des ferments. Cette diminution n'était qu'apparente, car il s'agissait en l'occurrence, d'une dilution par les autres sucs digestifs dont l'injection sous-cutanée avait provoqué la sécrétion. Cette voie fut abandonnée.

2° La sécrétine en injection intra-musculaire.

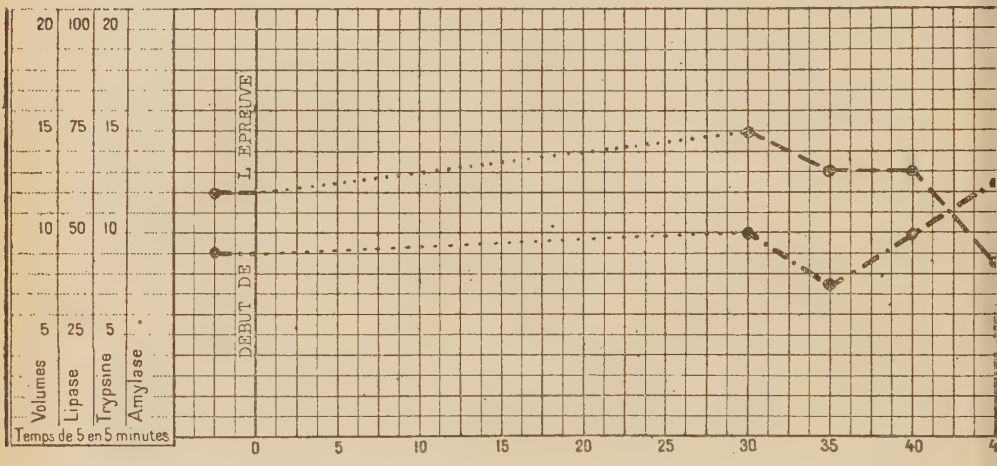
Nous commençâmes par de très faibles doses, pour nous mettre à l'abri de tout accident. Les premiers essais ne nous donnèrent pas grand résultat, les quantités employées étaient par trop insuffisantes. Avec une ou deux ampoules de sécrétine — chaque ampoule contient 8 milligr. de sécrétine et 72 milligr. de lactose ou une unité standard (1) — nous n'eûmes rien de net ; avec trois ampoules, nous obtînmes une réponse pancréatique. Nos premières expériences furent presque toutes pratiquées sur une même malade, particulièrement docile et facile à tuber ; de cette façon, nous avons pu comparer complètement et dans des conditions très favorables, les divers modes d'excitation de la sécrétion pancréatique externe. Ainsi, chez cette malade, Mme L..., l'injection de lait donna, à plusieurs reprises, une réponse pancréatique

(1) Une unité stantard est la quantité nécessaire à injecter pour recueillir 5 cc. de suc pancréatique en 15 minutes chez un animal de 20 kilogs.

assez nette ; l'injection intra-musculaire d'une ampoule de sécrétine ne détermina aucune réaction sécrétoire appréciable et le contenu de trois ampoules, injecté dans les fesses, donna une réponse assez comparable à celle du lait. Chez trois autres sujets, nous eûmes des résultats à peu près analogues.

Par conséquent, la dose de trois ampoules était nécessaire pour obtenir, par voie intra-musculaire, une action excito-sécrétoire sur le pancréas, mais il fallait attendre cette action une demi-heure. Nous cherchions une méthode aussi sûre et aussi fidèle, mais plus rapide que celle du lait et il nous fallait un temps aussi long pour pouvoir recueillir le suc pancréatique ! Les courbes que nous établîmes à cette époque montrèrent une augmentation du volume et de la lipase après l'injection de sécrétine, augmentation qui durait de 15 à 20 minutes et qui s'atténuait progressivement, tandis que la trypsine donnait une courbe inverse : les derniers échantillons étant les plus chargés en enzyme. Nous dosions la lipase par la méthode de Bondi modifiée par Chiray et Milochevitch et la trypsine par la méthode de Gaultier, Roche et Baratte. Nous avons laissé volontairement l'amylase de côté, parce qu'il n'est pas certain que l'amylase recueillie provienne exclusivement du pancréas. La salive qui se réactive dans l'intestin et que le malade avale en grande quantité avec la sonde est une cause d'erreur en plus de l'amylase que contiennent toutes les glandes duodénales. Le dosage de ces deux ferments nous a donné, dès le début, des courbes assez semblables, chez les sujets normaux. Nos

prélèvements étaient effectués de cinq en cinq minutes nous dosions la lipase et la trypsine dans chaque échantillon (courbe n° 4). A cette époque, nous ne mesurions pas encore le volume.



Lipase — — — Trypsine — . —

Courbe n° 4. — Type de courbe obtenue avec 3 ampoules de sécrétine en injection intra-musculaire.

Après l'injection intra-musculaire de 3 ampoules de sécrétine il faut attendre une demi-heure la réponse pancréatique, le volume de suc excrété n'est pas mesuré.

3° La sécrétine en injection intra-veineuse.

Malgré les résultats intéressants obtenus avec cette façon de procéder, nous avons cherché à l'améliorer en diminuant la longueur de l'épreuve. En effet, le passage de la sonde duodénale et son arrivée jusqu'au duodénum demande au minimum une heure et demie à deux

heures. Il faut quelquefois attendre plus de deux heures chez des malades qui avalent la sonde pour la première fois. Il faut ensuite éliminer les trois biles et procéder à l'exploration pancréatique, si bien qu'au début de nos expériences, il était fréquent de retenir les malades 4 heures et quelquefois davantage pour obtenir un examen complet.

Pour rendre l'épreuve moins longue et partant moins pénible aux malades et à nous-même, nous avons abandonné les injections intra-musculaires et les avons remplacées par des intra-veineuses. Nos premières tentatives d'injections intra-veineuses produisirent, chez les sujets en expérience, des phénomènes d'hypotension qui firent d'abord abandonner ces essais avec la sécrétine. A cette époque, en effet, cette substance n'était pas encore tout à fait au point et demandait une purification plus poussée. A l'heure actuelle, au contraire, à la suite des améliorations apportées dans la technique par MM. Penau et Simonnet et grâce au contrôle sévère exercé par eux, au moyen des essais sur les animaux, la sécrétine mise à notre disposition par les Etablissements Byla, de Gentilly, nous paraît sans danger. C'est elle que nous avons employée dans toutes nos expériences. Il faut signaler seulement, qu'immédiatement après l'injection intra-veineuse de trois ampoules de sécrétine, le patient éprouve une sensation de chaleur généralisée, petit phénomène qui ne dure pas plus d'une minute, et qui est, d'ailleurs, inconstant. Ici encore, nous avons procédé avec une extrême prudence et n'avons employé tout d'abord que des doses insigni-

fiantes. A une première catégorie de sujets, nous injectâmes, dans la veine du pli du coude, le contenu d'une seule ampoule de sécrétine dilué dans 4 cc. d'eau bidistillée. La réponse pancréatique se fit attendre de 3 à 5 minutes et nous donna une augmentation enzymatique plus nette qu'avec trois ampoules de sécrétine en injections intra-fessières. Par exemple, pratiquée sur Mad. Leg., l'injection intra-musculaire avait donné 9,5 et 9,9 de lipase, 8,9 de trypsine, l'injection intra-veineuse d'une ampoule de sécrétine donna 17,2 et 11,6 de lipase et 10,1 de trypsine ; sur M. So. (sujet normal), l'injection intra-musculaire avait donné 54,6 de lipase et 2,20 de trypsine, l'injection intra veineuse donna 72,6 de lipase et 5 4 de trypsine. Nos autres sujets donnèrent des résultats tout à fait analogues.

Cette injection d'une seule ampoule, par voie intra-veineuse, n'ayant provoqué aucun accident hypotensif, à nos malades, nous nous enhardîmes à employer des doses progessivement croissantes. Le contenu de deux ampoules donna des chiffres volumétriques et enzymatiques plus élevés que ceux obtenus avec une seule ampoule, mais c'est l'injection intra-veineuse de trois ampoules de sécrétine qui nous donna les réactions les plus rapides et les plus intéressantes. C'est à cette dose que nous nous sommes arrêtée et c'est avec elle que nous avons poursuivi notre travail.

Le début de notre technique est toujours le même : une fois la sonde duodénale bien en place, ce qu'il est facile de constater avec un peu d'expérience — le liquide duodénal étant caractéristique — nous laissons s'écou-

ler la bile « A ». Nous provoquons ensuite la contraction vésiculaire avec 40 cm^3 d'une solution chaude de sulfate de magnésie à 33 %, suivant la méthode de Meltzer-Lyon. Nous faisons deux instillations intra-duodénales de sulfate de magnésie, à 15 ou 20 minutes d'intervalle, pour nous assurer de l'état de vacuité complète de la vésicule. Nous recueillons ainsi la bile « B », toujours plus abondante à la première épreuve de Meltzer-Lyon. Nous laissons ensuite s'écouler la bile « C ». Souvent cette sécrétion s'arrête au bout d'un temps variable, d'autres fois, la sécrétion ralentit, mais ne se tarit pas complètement. Nous prélevons toujours un échantillon de bile « C » avant l'injection de sécrétine, il nous sert de point de comparaison.

Quand ce spécimen de bile « C » a été prélevé, nous faisons à notre sujet une injection intra-veineuse du contenu de trois ampoules de sécrétine dilué dans six centi-cubes d'eau bi-distillée. L'injection est poussée lentement dans la veine du pli du coude et dans la minute qui suit, nous avons dans les cas normaux, la réponse pancréatique. Cette réponse s'annonce comme suit : si la sécrétion de suc duodénal était totalement arrêtée, elle recommence à nouveau, quelquefois brusquement. Le liquide qui s'écoule est très clair, parfois absolument incolore, le plus souvent légèrement teinté de quelques gouttes de bile. Si la sécrétion n'était pas complètement tarie, le débit augmente tout d'un coup après l'injection de la sécrétine et c'est à partir de ce moment que nous effectuons nos prélèvements de 5 en 5 minutes. Alors commence, d'après nous, « la réponse pancréatique ».

Dans les cas normaux, nous avons une réponse quasi immédiate survenant, avant la fin de la première minute ; dans quelques cas pathologiques, nous avons une réponse retardée et devons attendre parfois cinq, dix minutes, rarement davantage. Le liquide recueilli a en plus des caractères précités, une limpidité qui rend inutile la présence d'un aide destiné à faire dériver les passages gastriques susceptibles de fausser les résultats.

L'expérimentateur doit, à ce moment, préparer ses tubes pour la recherche des ferments. Cette recherche sera effectuée le plus rapidement possible après la récolte du suc pancréatique, car ce dernier perd ses qualités diastasiques à la température de la chambre, dans la proportion de 25 % les vingt premières minutes et de 70 % dans les heures qui suivent (Bassler).

La préparation de chaque tube ne demande pas plus de cinq minutes avant sa mise à l'étuve ; de cette façon, automatiquement, quand le premier tube est traité et mis à l'étuve, il est justement l'heure d'effectuer le deuxième prélèvement ; la préparation de ce deuxième échantillon demande exactement cinq minutes ; c'est le moment de retirer le troisième échantillon et ainsi de suite. Tous les moments sont calculés pour éviter les causes d'erreur.

Cette manière de procéder nous a d'abord permis de gagner beaucoup de temps et d'abréger pour le patient une épreuve plutôt pénible, quoique certains « habitués » avalent le tube avec une facilité remarquable et attendent patiemment la fin de l'expérience en parcourant les grands quotidiens ! Le fait d'avoir une réponse

pancréatique immédiate nous permet de libérer le malade trois quarts d'heure et souvent une heure plus tôt qu'avec l'épreuve du lait. En effet, après l'injection de lait, il fallait attendre une demi-heure que l'action excito-sécrétoire de cette substance se produise ; puis quand avaient lieu les premiers prélèvements, on aspirait d'abord des grumeaux de lait, un liquide trouble impropre aux dosages et chez certains malades, on ne pouvait obtenir un liquide convenable et limpide qu'après avoir encore patienté pendant vingt à trente minutes. Ici, le liquide clair et limpide, devant être dosé, s'écoule dans la première minute qui suit l'injection de sécrétine dans tous les cas normaux.

Chaque tube contenant les divers prélèvements, traités comme il a été dit précédemment (méthode de Bondi, modifiée par Chiray et Milochevitch, pour la lipase ; méthode de Gaultier, Roche et Baratte pour la trypsine), sont laissés une heure à l'étuve à 37° et les ferments dosés dans chaque échantillon. Nous obtenons ainsi la concentration enzymatique de tous les prélèvements effectués de cinq en cinq minutes exactement. Nous établissons alors des courbes indiquant les variations de volume et des ferments dans les cas normaux et pathologiques. Sur ces courbes, les abcisses représentent le temps, de cinq en cinq minutes ; les ordonnées, le volume en centicubes de suc pancréatique sécrété et la quantité de ferments : lipase et trypsine, en centicubes de soude décinormale. Nous avons pu réunir près d'une centaine de graphiques, représentant les divers examens pratiqués chez des sujets normaux et chez

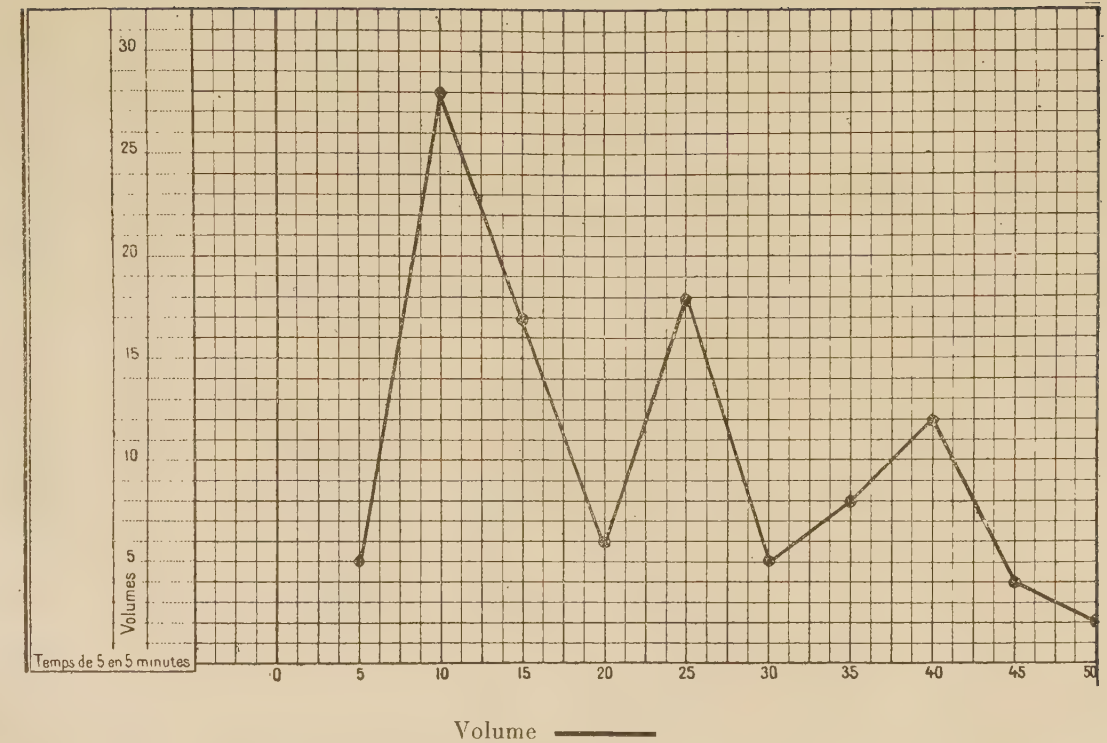
d'autres souffrant d'affections biliaires ou pancréatiques. Notre travail nous a demandé près de quatre années et nous aurions tracé un plus grand nombre de courbes, si nous ne nous étions pas trouvée en présence de certaines difficultés bien connues de ceux qui pratiquent journellement le tubage duodénal telles que sondes qui ne passent pas, traversée pylorique laborieuse en raison de spasmes et rejets successifs de l'olive dans l'estomac, mauvais vouloir des malades dont certains retirent la sonde dès que l'expérimentateur a le dos tourné. L'étude de nos diverses courbes nous a permis d'apprécier l'action de la sécrétine sur la sécrétion externe du pancréas. Nous montrerons tour à tour, l'effet de l'injection intra-veineuse, sur le débit de la sécrétion, sur les enzymes pancréatiques, dans les cas normaux et dans quelques cas pathologiques.

NOS RÉSULTATS

Généralités sur l'épreuve de la sécrétine

1° Action de l'injection intra-veineuse de sécrétine sur la sécrétion, sur le débit de l'écoulement.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'injection intra-veineuse de sécrétine est presque immédiatement suivie d'une augmentation très nette du débit de la sécrétion. Alors que la sécrétion est tarie ou presque arrêtée, elle reprend souvent abondamment et l'on peut prélever 8, 9, 10 échantillons à cinq minutes d'inter-



Courbe nº 5. — Graphique de volume rencontré souvent dans les cas normaux après injection intra-veineuse de 3 ampoules de sécrétine.

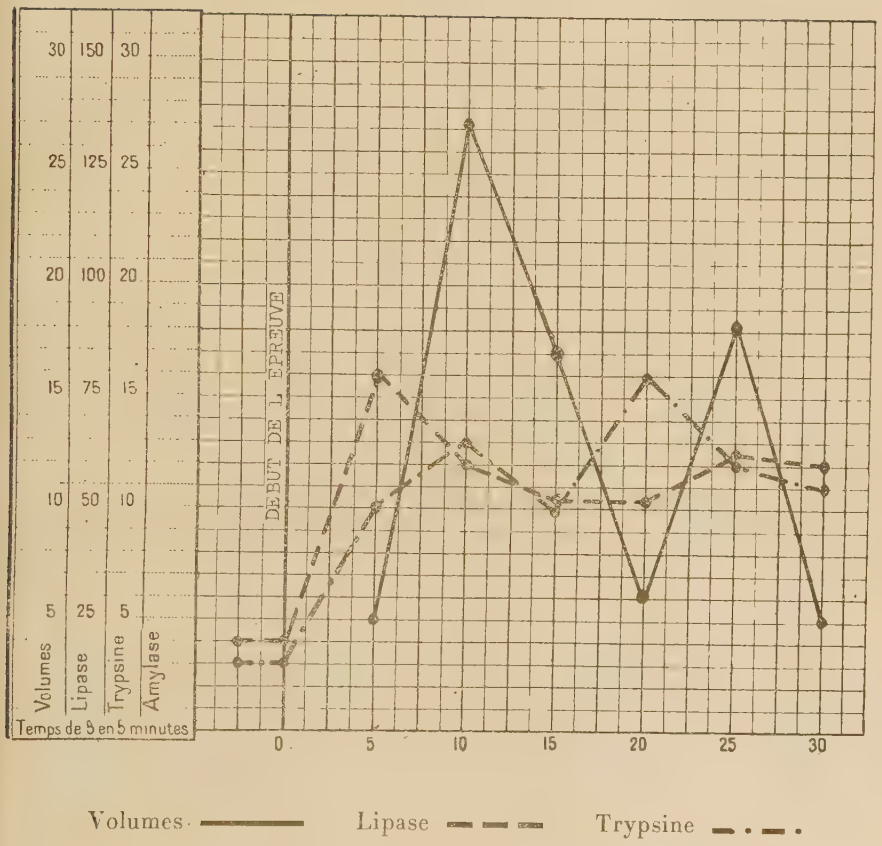
valle. On trouve les plus grandes quantités dans les premiers échantillons. On peut ainsi récolter, en moyenne, dans les cas normaux, 100 à 150 cm³ en 15 à 25 minutes ; dans les premiers tubes, le volume est de 10 à 30 cm³ pour cinq minutes ; puis le débit devient progressivement de moins en moins important ou bien peut s'arrêter assez brusquement (voir courbe n° 5).

Dans les cas pathologiques, on peut avoir une courbe à peu près similaire à la courbe normale, mais dont les chiffres sont moins élevés ; d'autres fois, le débit qui s'était un peu accéléré au début de l'épreuve donnant un petit clocher sur le graphique, diminue progressivement jusqu'à des quantités insignifiantes que l'on ne peut doser.

2° Action de l'injection intra-veineuse de sécrétine sur les ferments pancréatiques.

Sur ce point l'action est très nette. Dans les cas normaux, les deux premiers échantillons prélevés après l'injection de sécrétine contiennent une beaucoup plus grande quantité de ferments que celui prélevé avant l'épreuve, souvent le double ou plus du double (voir courbe n° 6).

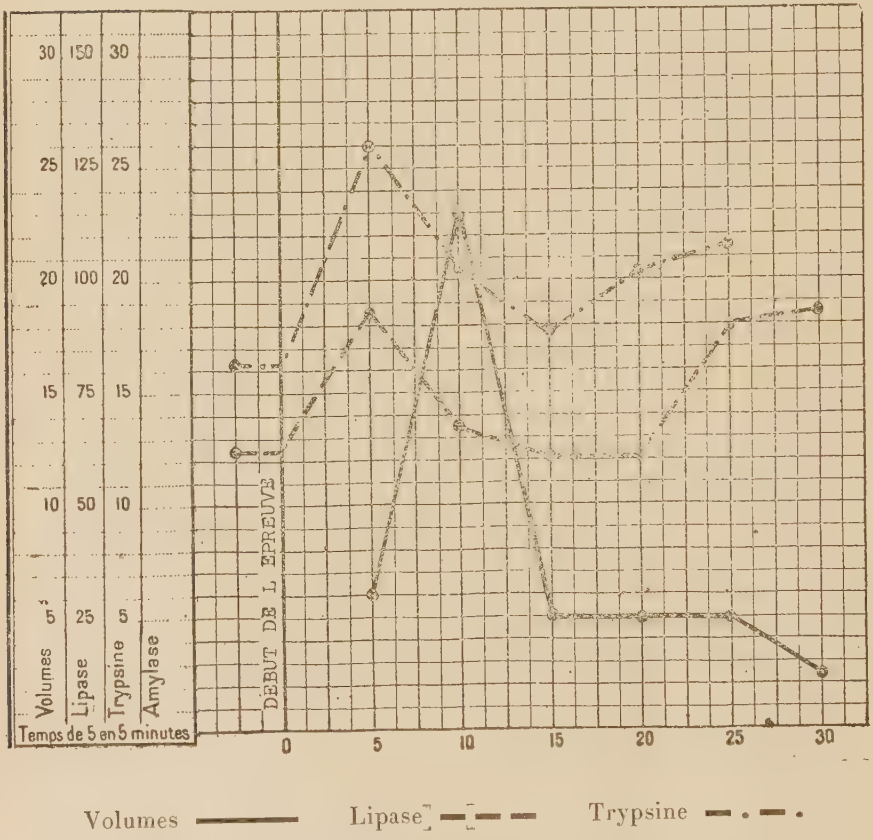
Par la voie intra-veineuse, contrairement à ce qui se passe avec l'injection intra-musculaire, les deux ferments : lipase et trypsine vont habituellement de pair et donnent une courbe à peu près identique (voir courbe n°s 7 et 8), mais ce n'est pas toujours le cas dans les altérations du pancréas. Par exemple, dans un cas de kyste



Courbe nº 6. — Réponse pancréatique normale.

Après l'injection de 3 ampoules de sécrétine la lipase passe de 20 à 78 cm³ ; la trypsine de 3 à 10 puis à 13 cm³.

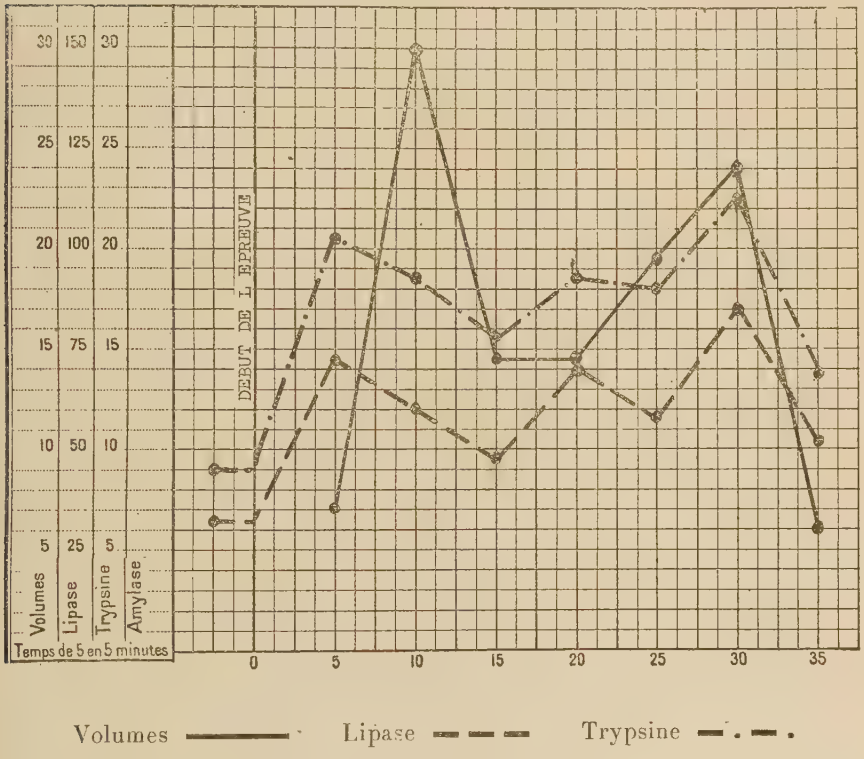
du pancréas, notre injection intra-veineuse de sécrétine n'a provoqué qu'une petite sécrétion — deux échantil-



Courbe n° 7. — Légère insuffisance pancréatique ; la quantité de ferments n'a pas doublé. Noter ici la symétrie des courbes des deux ferments.

lons seulement — donnant ensemble un volume de 32 cc. On trouva une quantité minime de lipase et aucune trace de trypsine. Cette diminution des ferments

que nous avons rencontrée dans plusieurs cas de cholécystites, de pancréatite chronique et autres affections,



Courbe n° 8. — Réponse pancréatique normale.

Après l'injection de 3 ampoules de sécrétine, la lipase passe de 31 à 74 cm³ et la trypsine de 9 à 20,8. Noter la symétrie des deux courbes de ferments.

semble bien être l'indice d'une altération de la fonction de la glande. Elle a pour nous une réelle valeur, alors que nous attachons beaucoup moins d'importance au

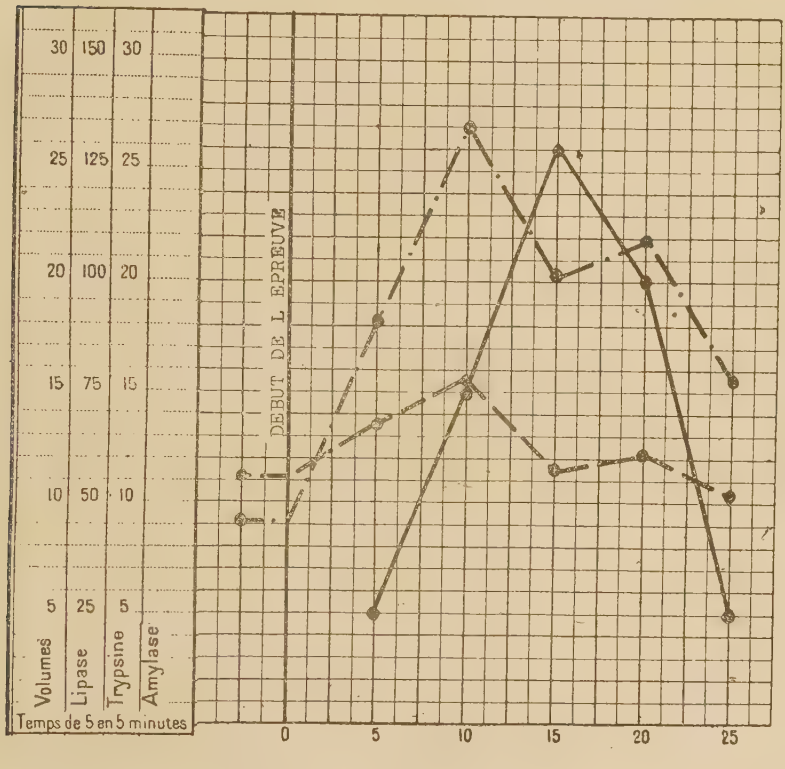
volume sécrété. Nous avons remarqué, en effet; dans des cas de pancréatite chronique notamment, une sécrétion d'une abondance que nous considérons comme normale, donnant 10, 12 échantillons et même davantage. La recherche des enzymes dans cette sécrétion nous donna des chiffres inférieurs à la normale et même inférieurs à ceux trouvés avant l'injection de sécrétine.

Critique de la valeur de l'épreuve.

Nous ne nous dissimulons pas que, malgré toutes les précautions prises, nous n'avons pu complètement éliminer les causes d'erreur. On sait, et notre maître Chiray a particulièrement attiré l'attention sur ce point, que les variations physiologiques des ferments pancréatiques existent même chez l'homme normal, en dehors de tout processus morbide ; cependant, pour contrôler nous-même nos expériences, nous avons maintes fois recommencé l'épreuve sur un même sujet, à des intervalles irréguliers et, souvent, dans les cas normaux, nous avons obtenu des courbes absolument comparables (voir courbes n^{os} 9 et 9 *bis*) ; pour d'autres malades, l'amélioration de leur état coïncida avec des graphiques se rapprochant des chiffres normaux ; enfin ceux dont la réponse pancréatique fut retardée lors d'une première expérience, conservèrent cette particularité et réagirent chaque fois de la même façon.

On pourrait penser, d'autre part, que le fait de recueillir un suc plus abondant et de concentration enzy-

matique plus élevée pourrait être dû seulement à l'action excitatrice de l'olive dans le duodénum. Pour répondre

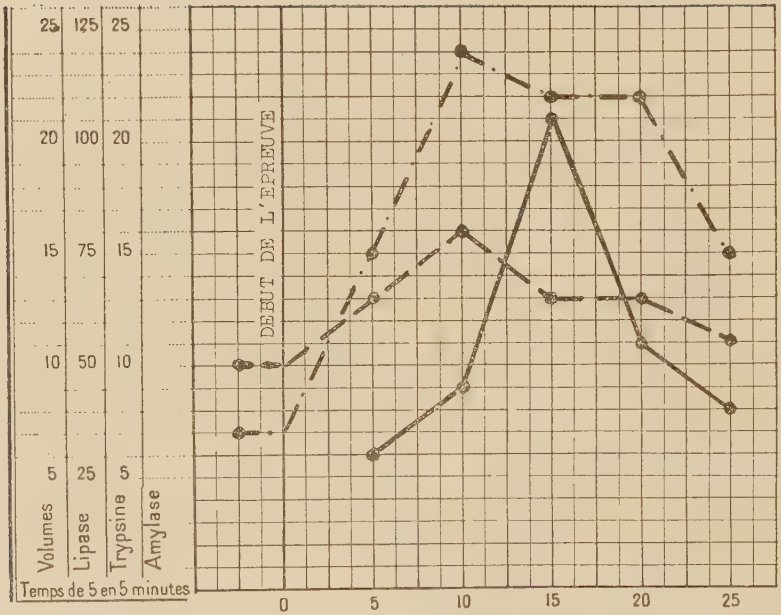


Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe n° 9. — Madame L... (date de l'examen : 30 décembre 1926)

Cholécystite non lithiasique

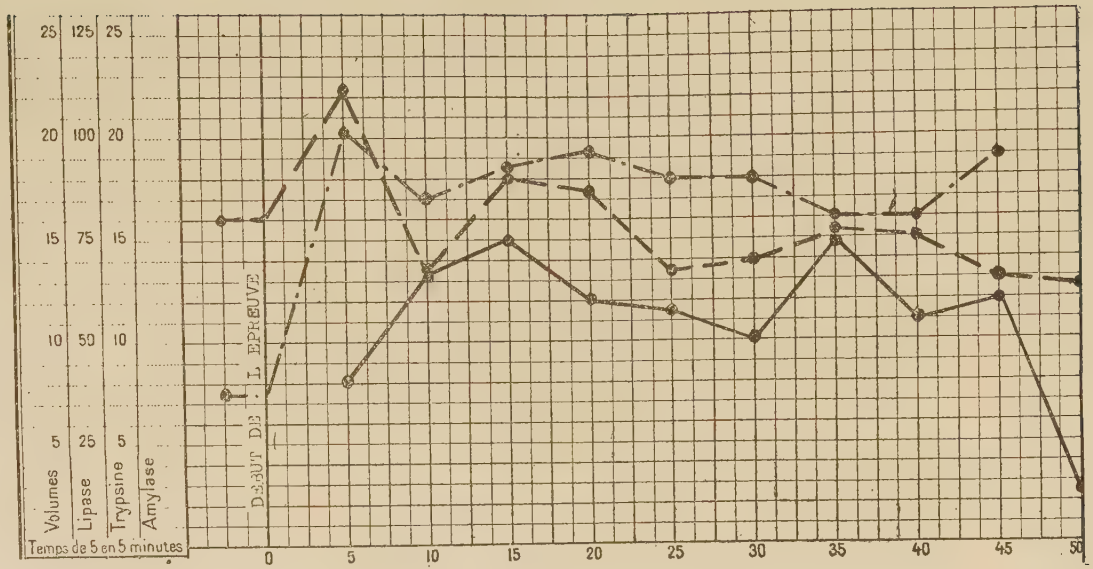
à cette objection, nous avons pratiqué des séries d'expériences chez les mêmes sujets avec et sans sécrétine. Les courbes ne sont comparables que de très loin. En



Volume ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe n° 9 bis. — Madame L... (date de l'examen : 27 janvier 1927)

Cet examen pratiqué un mois environ après le précédent donne une courbe assez semblable à la courbe n° 9

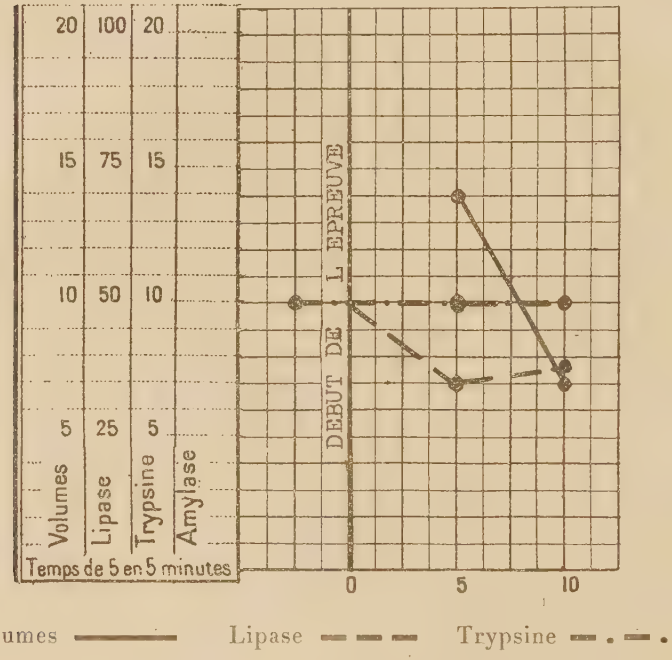


Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . —

Courbe n° 10. — Madame Des... (date de l'examen : 4 février 1927) Cholécystite lithiasique.

Epreuve avec 3 ampoules de sécrétine en injection intra-veineuse.

effet, si l'olive exerce, par sa seule présence, une action excitante sur le pancréas, cette action est à ce point réduite que nous ne recueillons que trois échan-



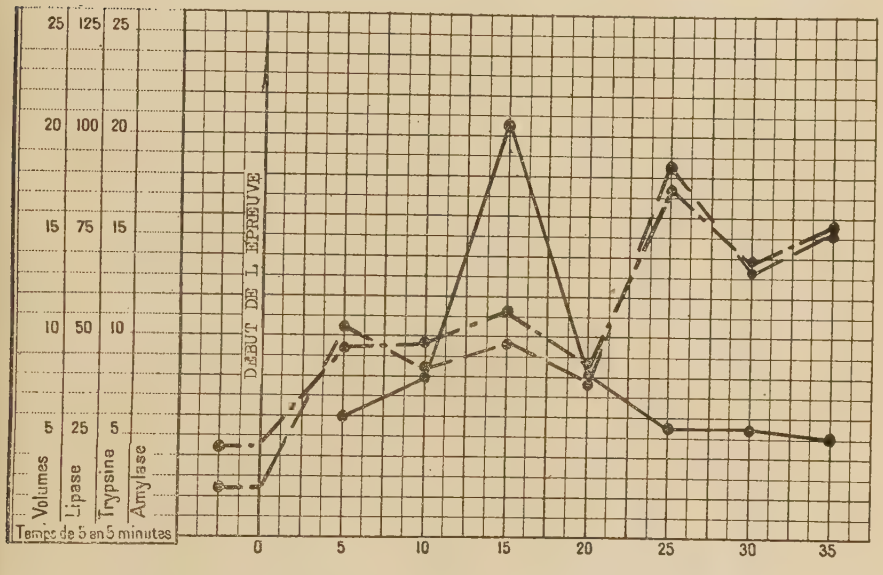
Courbe n° 10 bis. — Mme Des... (date de l'examen : 18 février 1927)

Cholécystite lithiasique

Epreuve sans sécrétine.

tillons au lieu de 8 ou 10, le volume du suc excrété ainsi et sa concentration enzymatique sont également très peu marqués. Les courbes reproduites ci-contre et ci-dessous en sont la démonstration (voir courbes n^os^ 10 et 10 *bis*, 11 et 11 *bis*.

Il semble donc bien, étant donné la constance des résultats, que l'on puisse accorder quelque confiance à l'injection intra-veineuse de sécrétine pour la recherche



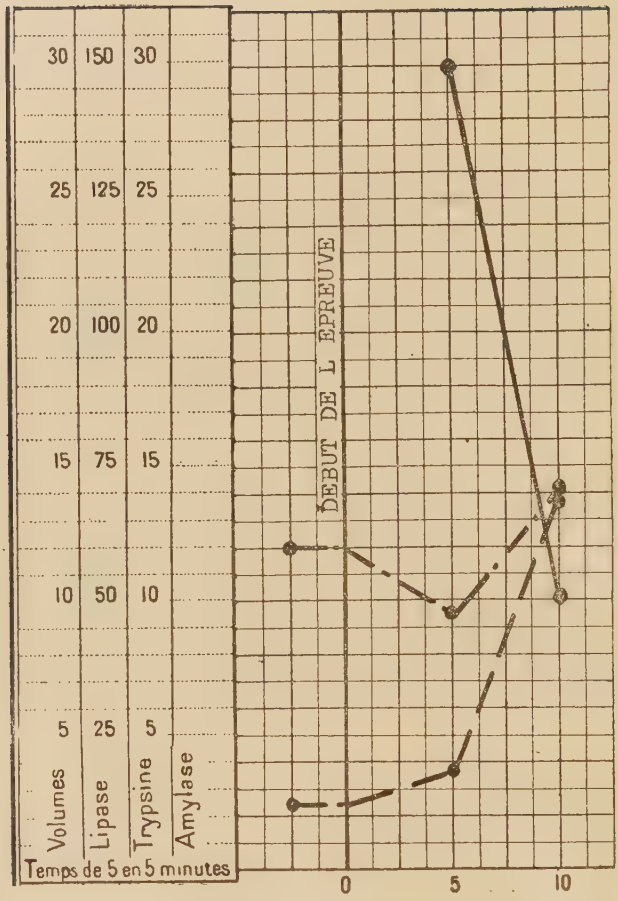
Volumes ——— Lipase — — — Tripsine — . —

Courbe n° 11. — Madame Fo... (date de l'examen, 2 juin 1927)

Lithiase biliaire

Réponse pancréatique normale avec 3 ampoules de sécrétine en injection intra-veineuse.

des altérations du pancréas. Nous avons pu réunir un certain nombre d'observations qui nous ont permis d'établir des courbes de cas normaux et pathologiques.



Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — · — ·

Courbe n° 11 bis. — Mme Fo... (date de l'examen : 16 juin 1927)

Cholécystite lithiasique

Epreuve sans sécrétine.

L'épreuve de la sécrétine dans les cas normaux

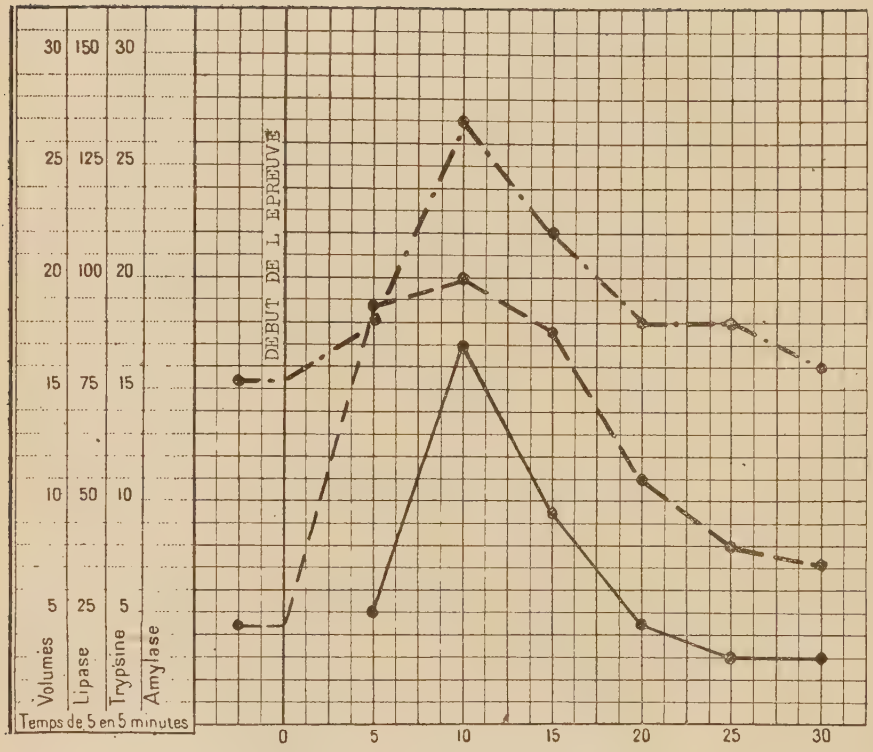
Après avoir pratiqué l'épreuve de la sécrétine chez un grand nombre de sujets supposés normaux, nous avons pu constater que, dans ces cas, la réponse pancréatique est immédiate, c'est à-dire ayant lieu avant la fin de la première minute, le débit de la sécrétion s'accélère, le volume du suc excrété augmente, la quantité de lipase et de trypsine des premiers échantillons recueillis après l'injection de sécrétine est plus grande que celle de l'échantillon prélevé avant l'épreuve : le double ou plus du double (voir courbe n° 6).

L'épreuve de la sécrétine dans les cas pathologiques définis

Après l'étude des cas normaux, nous avons cherché à dépister les altérations du pancréas, en appliquant notre procédé à des malades dont le diagnostic avait été fait par les moyens cliniques habituels. Nous avons surtout étudié les cholécystites, parce que, comme on le sait depuis longtemps, c'est par excellence l'affection génératrice de pancréatite. A titre accessoire, nous rapporterons quelques observations éparses, prises au hasard de la clinique, d'autres cas pathologiques.

L'épreuve de la sécrétine dans les cholécystites.

La pancréatite au cours des affections vésiculaires est depuis longtemps connue ; c'est la raison pour laquelle



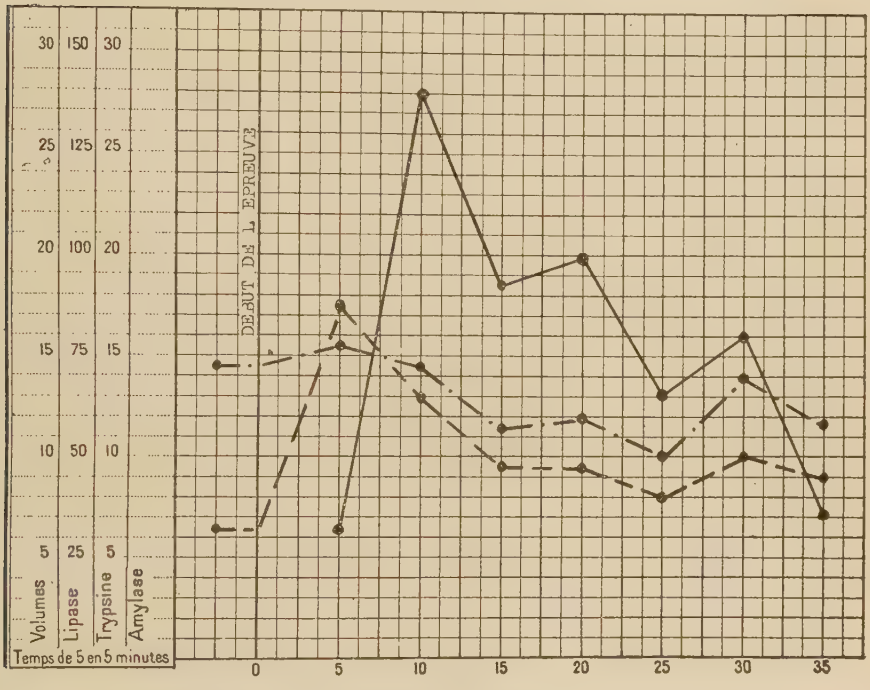
Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe nº 12. — Madame Pi... (date de l'examen : 31 décembre 1926)

Cholécystite lithiasique

Courbe presque normale. Bonne réponse lipasique, petite déficience tryptique.

nous avons étudié tout particulièrement un certain nombre de cas de cholécystites, lithiasiques ou non, et avons



Courbe n° 13. — Madame Lep... (Date de l'examen, 29 novembre 1927)

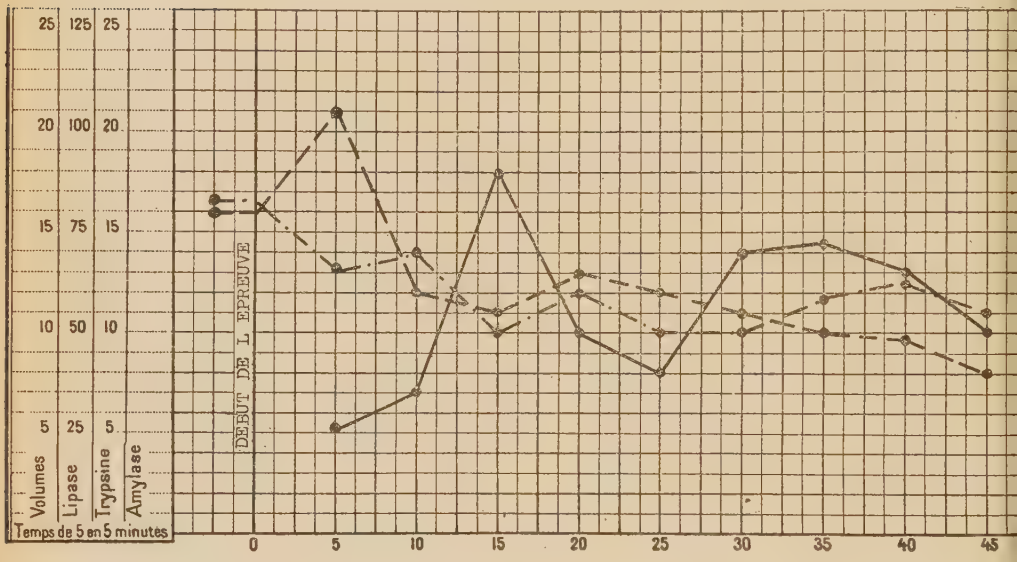
Cholécystite calculeuse

Pas de bile B. — Bonne réponse lipasique insuffisance tryptique très nette.

cherché à savoir jusqu'à quel point les affections de la vésicule pouvaient retentir sur le pancréas.

Nos résultats nous ont fait diviser les cholécystites en deux catégories : dans la première, le pancréas est

indemne ; dans la deuxième, les malades ont, parallèlement à leur affection vésiculaire, une altération pancréatique. Dans le premier cas, l'épreuve à la sécrétine



Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

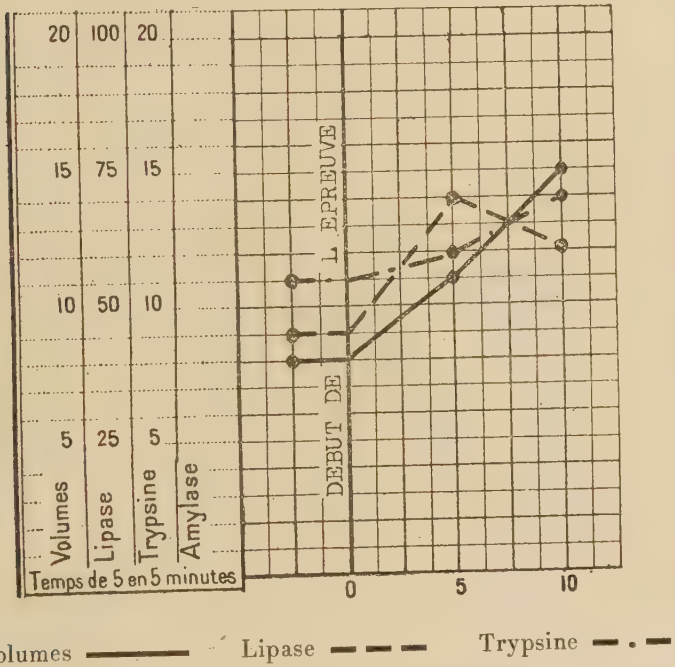
Courbe n° 14. — Madame Cl... (date de l'examen : 17 juin 1927)

Cholécystite lithiasique

Courbe de déficience pancréatique ; petit clocher initial de lipase, mais insuffisant.

nous donne des courbes normales, semblables à celles exposées plus haut ; dans le deuxième cas, nous avons une courbe accusant une petite augmentation des enzymes, suivie immédiatement d'une diminution plus accentuée qu'à l'état normal. Quand le pancréas est plus déficient encore, nous avons une courbe d'insuffi-

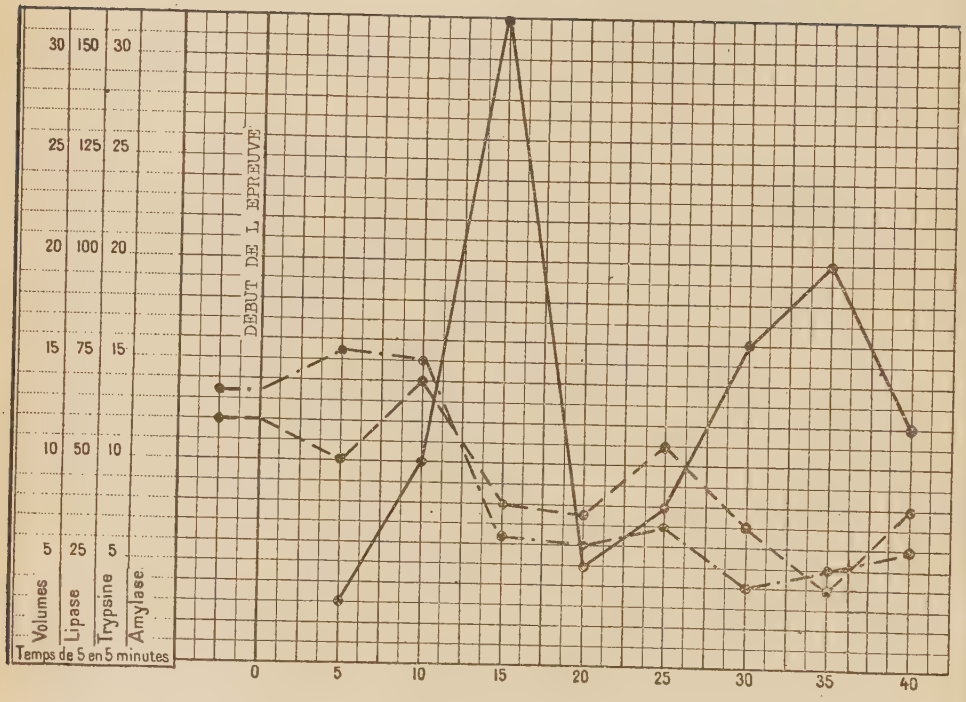
sance complète, c'est-à-dire pas d'augmentation des ferments pancréatiques après l'injection de sécrétine, mais au contraire, diminution progressive au fur et à mesure que s'écoule le suc pancréatique.



Courbe n° 15. — Madame Ces... (date de l'examen, 6 février 1929)
Cholécystite lithiasique

Après l'injection de 3 ampoules de sécrétine, petite ébauche de réponse, mais après la récolte de 2 échantillons la sécrétion se tarit brusquement.

Nous avons étudié 29 cas de cholécystites et avons obtenu 11 réponses normales et 17 courbes de déficience pancréatique. On peut voir sur certaines la lipase et la

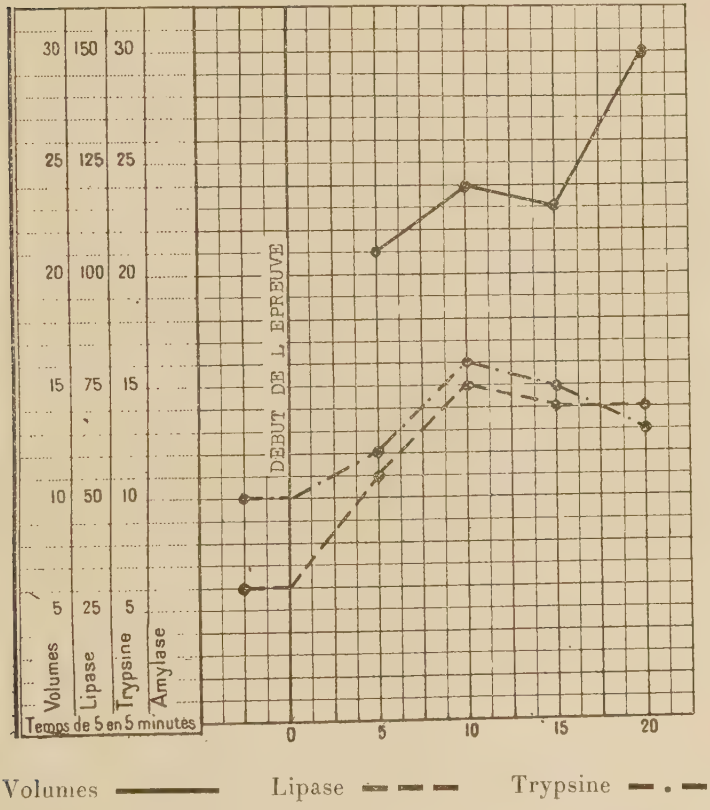


Courbe n° 16. — Madame Coq... (date de l'examen : 1er décembre 1927)

Cholécystite chronique

Bile *A* normale. Bile *B O*. Bile *C* normale et très abondante. L'injection de 3 ampoules de sécrétine donne une sécrétion abondante mais on n'a aucune augmentation de lipase ni de trypsine. Au contraire la courbe descend au fur et à mesure que s'écoule le suc pancréatique. Les 4 derniers échantillons sont absolument incolores.

trypsine donner une courbe similaire, traduisant le déficit des deux enzymes, ou bien, la lipase seule être un



Courbe n° 16 bis. — Mad. Coq... Cholécystectomisée

Examen post-opératoire. La malade a recouvré force et santé après son opération. Sa courbe s'est améliorée et est devenue normale. Réponse immédiate.

peu augmentée après l'injection de sécrétine, tandis que la quantité de trypsine va en décroissant ; on peut voir

encore le suc pancréatique, après avoir permis la récolte de deux ou trois échantillons, se tarir tout d'un coup et ne fournir que l'ébauche d'une courbe indiquant

Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

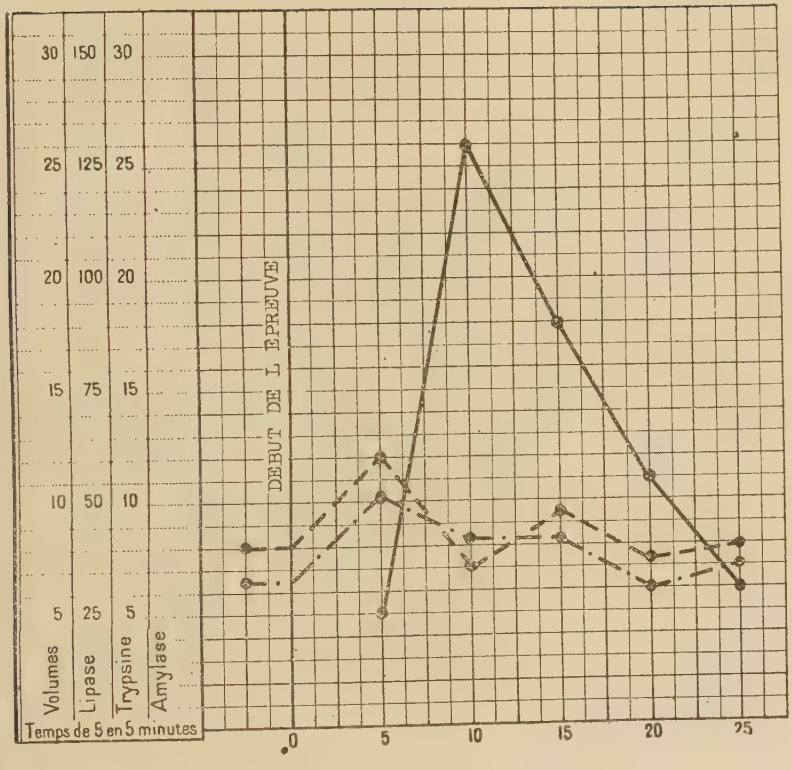
Courbe n° 17. — Mme Pag... (date de l'examen : 17 octobre 1929)

Cholécystite lithiasique

Sécrétion immédiate après l'injection de 3 ampoules de sécrétine ; on ne peut récolter que 4 échantillons de suc incolore contenant des quantités insignifiantes d'enzyme. La malade est très fatiguée.

des chiffres très peu élevés (voir courbes nos 12, 13, 14 et 15.

Ces malades sont quelquefois améliorés par l'ablation de la vésicule (courbes nos 16 et 16 *bis*, 17 et 17 *bis*)

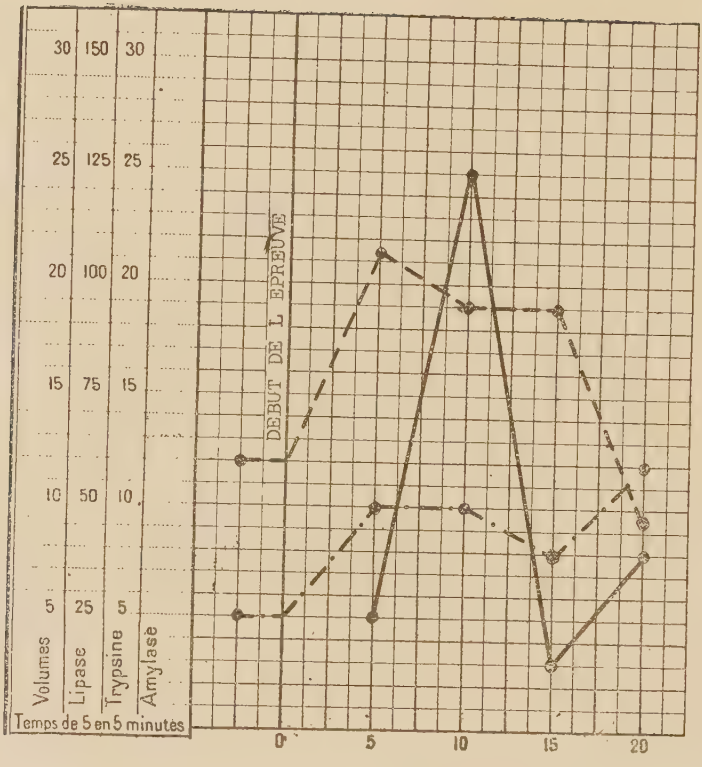


Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe n° 17 bis. — Mme Pag... (date de l'examen : 22 janvier 1930)

Cholécystectomisée

Réponse immédiate. La courbe est nettement meilleure qu'avant l'opération. La malade est beaucoup mieux et son asthénie a disparu.



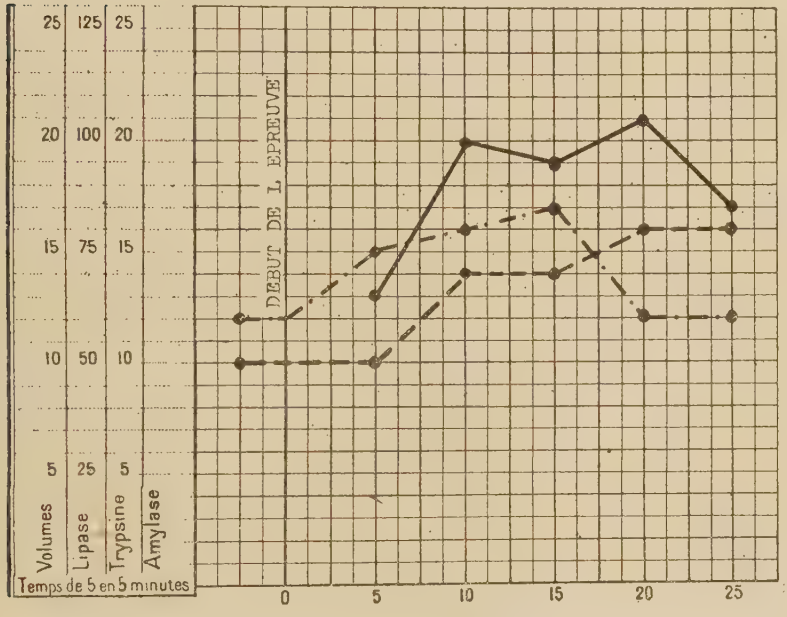
Courbe n° 18

Monsieur Séb... (date de l'examen : 27 octobre 1927)

Cholécystite lithiasique

Biles *A* et *C* normales. Meltzer 2 fois négatif. La sécrétion est très abondante même avant la piqûre de sécrétine. L'injection semble de ce fait ne pas donner grande réponse au point de vue quantité. La recherche enzymatique donne cependant des chiffres intéressants.

mais il n'en est pas toujours ainsi, car chez presque la moitié des cholécystectomisés, que nous avons pu exa-



Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

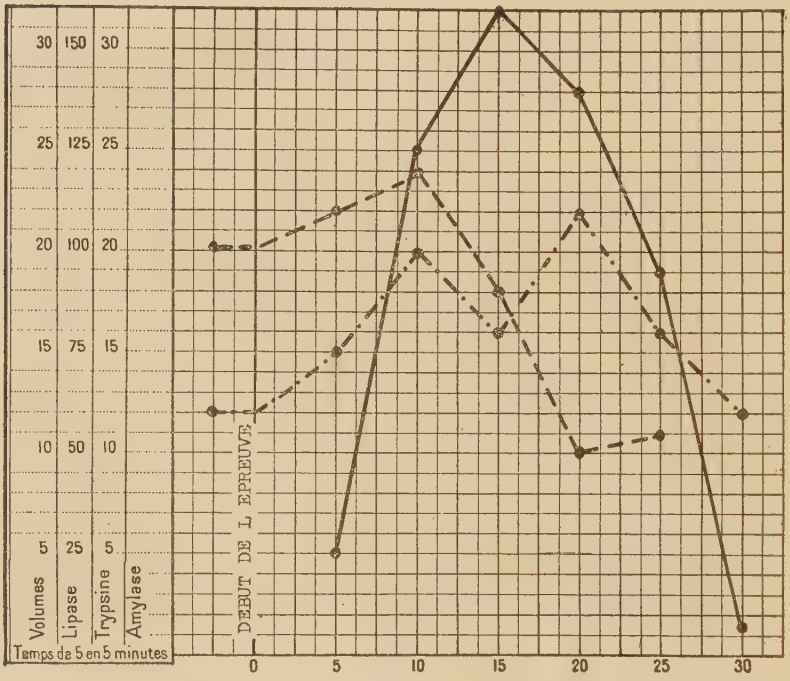
Courbe nº 18 bis. — Monsieur Séb... (date de l'examen : 5 juin 1928)

Cholécystectomisé

Examen post-opératoire. Le malade est asthénique depuis l'intervention. Sa courbe est nettement moins belle qu'avant l'opération.

miner avant et après l'opération (6 malades sur 13), le choc opératoire eut une influence néfaste sur la fonction pancréatique. Chez ces malades, en effet, nous avons eu, après l'intervention, une courbe traduisant

une insuffisance pancréatique plus importante qu'avant la cholécystectomie, ou bien, une courbe normale avant



Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe n° 19. — Mons. Lh... (date de l'examen : janvier 1928)

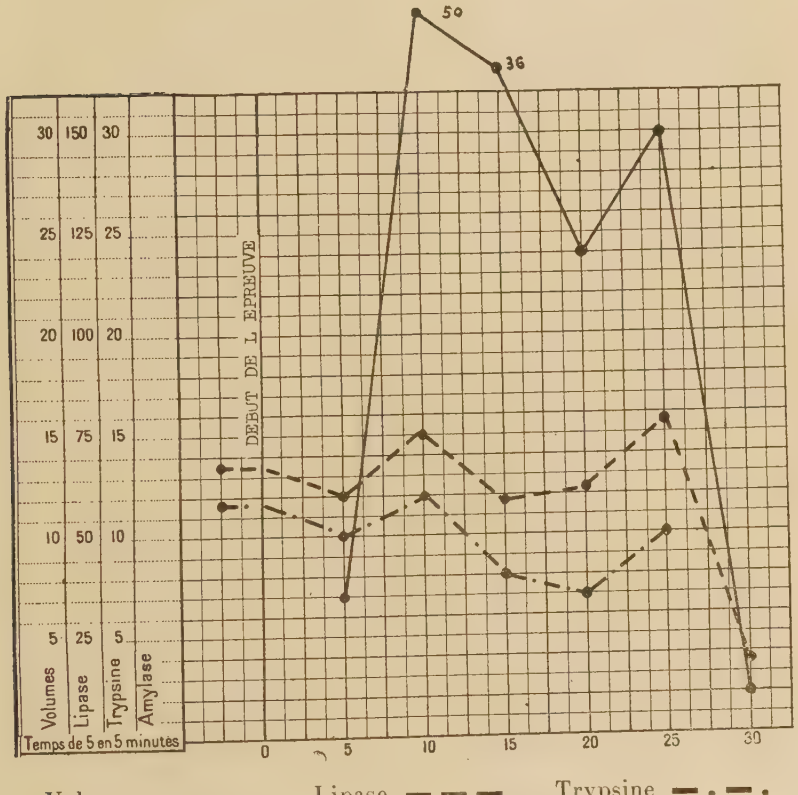
Cholécystite lithiasique

Réponse immédiate. Déficience lipasique. Bonne réponse tryptique.

l'opération, fit place après elle à une courbe d'insuffisance (voir courbes n^{os} 18 et 18 *bis*, 19 et 19 *bis*).

Nous fûmes très étonnée de ces derniers résultats, car nous nous attendions à une amélioration rapide et fré-

quente. Quelquefois, il est vrai, le chirurgien nous signala une induration anormale de la tête du pancréas



Courbe n° 19 bis. — Monsieur Lh... (date de l'examen : 20 avril 1928)

Cholécystectomisé

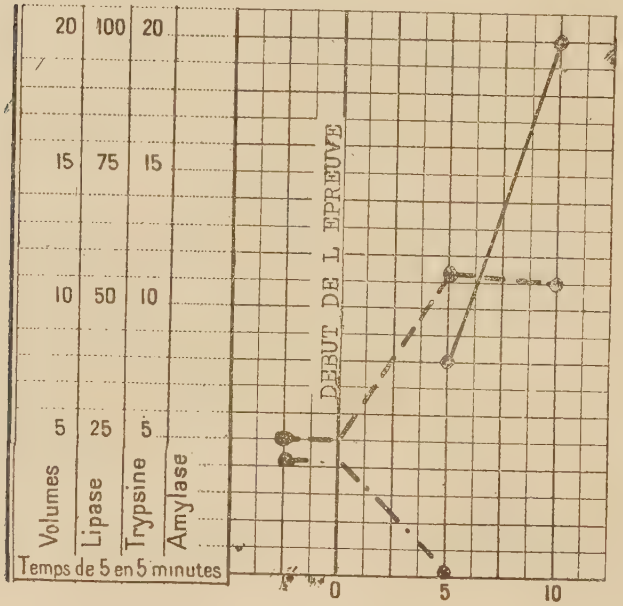
Examen post-opératoire. Réponse immédiate. Courbe d'insuffisance enzymatique.

et nous pensons que cette pancréatite chronique est la cause de la persistance des troubles et l'explication de

nos chiffres, trouvés moins favorables après l'opération.

L'épreuve de la sécrétine dans les kystes du pancréas.

Nous avons eu la bonne fortune d'examiner deux cas d'affections pancréatiques indéniables (kyste ou pan-



Courbe nº 20. — Monsieur Ras... Kyste du pancréas

Réponse pancréatique immédiate, mais après avoir permis la récolte de 2 échantillons, la sécrétion se tarit brusquement. Bonne réponse lipasique, aucune trace de trypsine.

créatite hypertrophique), mais nous ne pouvons, bien entendu, établir avec certitude la courbe caractéristique

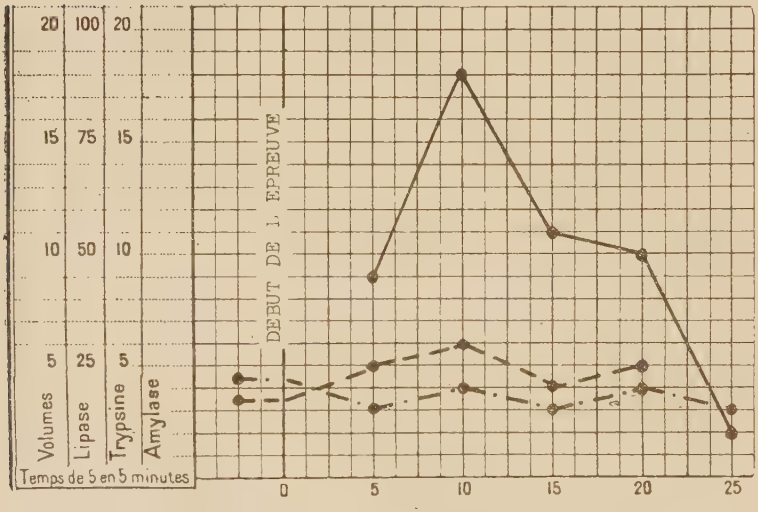
de cette affection. Nous ne donnons donc nos résultats qu'à titre de document d'attente et indiquons seulement ce que nous avons obtenu sans conclure. L'injection intra-veineuse de sécrétine ne produisit, dans ces deux cas, qu'une réaction minime. La sécrétion fut tout de suite tarie, elle ne dura pas plus de dix minutes à un quart d'heure et le dosage des ferments donna des chiffres inférieurs à la normale. Chez le deuxième sujet — malade du service de M. Chiray — nous n'avons pu recueillir que deux échantillons de suc pancréatique, dans lesquels nous pûmes doser la lipase. Quant à la trypsine, nous ne pûmes en déceler même des traces (voir courbe n° 20). Ce sont là, à n'en pas douter, des signes manifestes d'insuffisance pancréatique.

La sécrétion externe du pancréas dans le diabète.

Nous ne pouvons pas davantage établir de courbe caractéristique de cette affection, car nous n'avons essayé notre procédé que sur deux diabétiques — malades du service de M. Rathery. — Le premier, huit minutes après l'injection, donna 5 échantillons de suc pancréatique ne contenant que très peu d'enzymes : la courbe rentre ainsi dans le cadre des insuffisances pancréatiques (courbe n° 21). Le deuxième répondit dans les délais normaux, ne donna également que 5 échantillons, mais les ferments ne furent pas aussi déficients et permirent d'établir une courbe se rapprochant de la courbe normale.

L'épreuve de la sécrétine dans les affections digestives susceptibles de retentir sur le pancréas.

Nous avons relevé, parmi nos observations, deux cas d'atonie digestive particulièrement marquée. Nos ma-



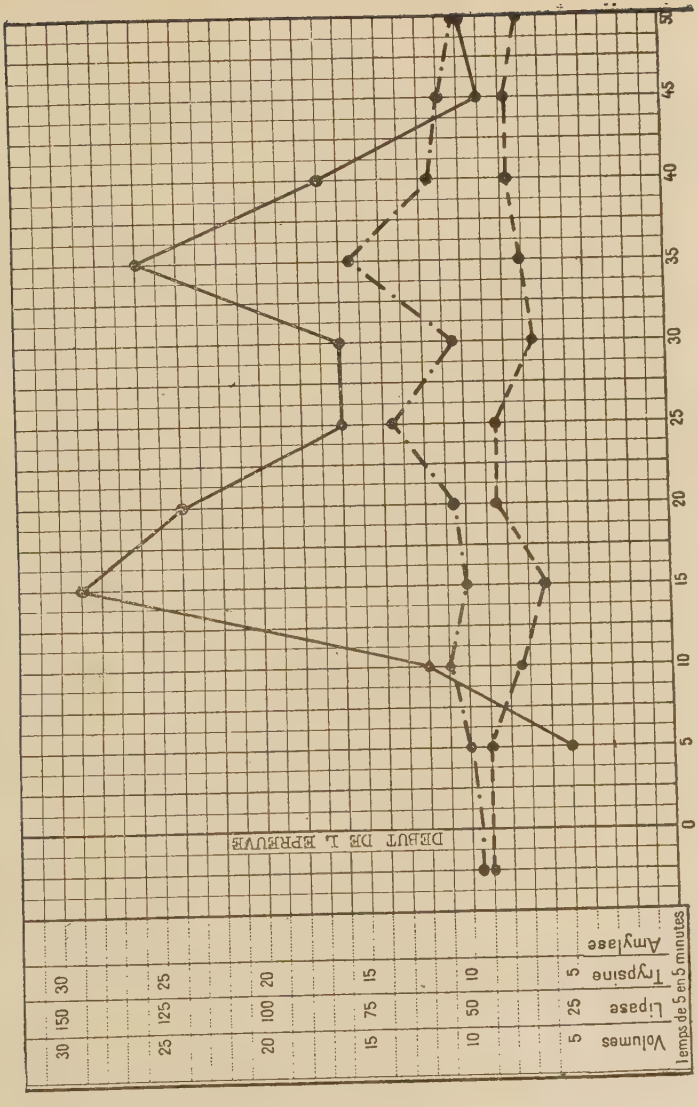
Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe nº 21. — Monsieur Geo... (date de l'examen : 17 mai 1929)

Diabète

Réponse retardée 8 minutes. Courbe d'insuffisance pancréatique.

lades présentaient une telle asthénie et un si grand amaigrissement, que nous avons voulu savoir si leur affection digestive n'avait pas eu un retentissement néfaste sur leur pancréas. Notre premier sujet, M. F., avait une atonie digestive importante ; il souffrait depuis long-

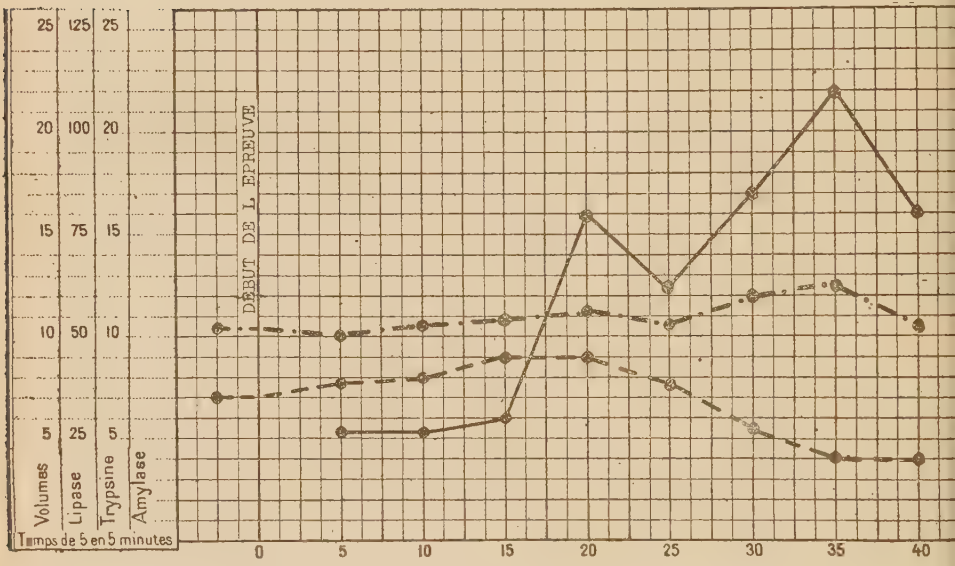


Volume ——— Lipase — — — Trypsine — • — •

Courbe n° 22. — Mons. Fi... (date de l'examen, 18 février 1927)
Atonie digestive

Réponse immédiate, déficience enzymatique. Remarquer ici le contraste entre la courbe de volume qui est normale et les graphiques des deux enzymes qui indiquent une déficience nette.

temps de troubles dyspeptiques vagues et accusait une fatigue extrême. On trouva, lors de l'intervention chirurgicale, une formidable dilatation de l'estomac, du



Volumes ——— Lipase — — — Trypsine — . — .

Courbe n° 23. — Madame Bou... (date de l'examen : mars 1927)

Syndrome dyspeptique. Atonie vésiculaire

Réponse retardée 4 minutes. Pas d'augmentation enzymatique après la piqûre de sécrétine.

duodénum et des 80 premiers centimètres de l'intestin grêle. Ce malade, du reste, ne put vaincre son affection et se tuberculisa quelques temps après. L'épreuve à la sécrétine pratiquée chez ce sujet, nous donna une courbe volumétriquement normale, mais absolument négative

quant aux enzymes. En effet, après notre injection de sécrétine, il n'y eut aucune augmentation de la quantité de lipase et de trypsine et nous estimons que la courbe obtenue dans ce cas (courbe n° 22) traduit une insuffisance pancréatique nette.

Il est curieux de rapprocher cette courbe de celle obtenue chez une autre malade présentant également des troubles dyspeptiques, de l'aérophagie et de l'atonie vésiculaire et chez laquelle notre épreuve à la sécrétine fut tout aussi négative (courbe n° 23) Nous eûmes en plus, dans ce deuxième cas, une réponse retardée, qui se fit attendre 4 minutes.

Action de l'injection intra-veineuse de sécrétine sur la vésicule.

La sécrétine qui semble bien être une substance provoquant électivement la sécrétion pancréatique, a également — mais d'une façon inconstante — une action excito-sécrétoire sur la vésicule biliaire. Le fait a été constaté aussi par Ivy et Oldberg, qui l'ont publié avant nous (11 février 1928). Notre premier cas remonte au 30 décembre 1926 (cas Lecl.) ; il s'agissait d'une atonie vésiculaire, nous avions procédé comme d'habitude et tenté de vider la vésicule par l'épreuve de Meltzer-Lyon. Cette épreuve pratiquée deux fois pourtant, ne nous avait pas donné un résultat satisfaisant : nous n'avions recueilli que quelques centicubes de bile « B », une bile foncée, épaisse, lithiasique. Nous avions continué quand même notre expérience et après la récolte d'un échan-

tillon de bile « C », avions injecté dans la veine de notre malade le contenu dilué de trois ampoules de sécrétine Byla. Immédiatement après la piqûre — à peine une demi-minute — la contraction vésiculaire, que nous avions vainement cherchée à deux reprises, se produisit et nous pûmes récolter près de 40 cm³ d'une bile noire comme de l'encre, épaisse comme de la boue. Cet échantillon était fort riche en pigments biliaires et en enzyme lipasique. Le reste de l'épreuve fut en tous points normal. Nous eûmes ce jour-là, la satisfaction de soulager notre malade, qui vint encore quelquefois se faire draîner et qui est maintenant complètement guérie. Nous avons encore pu noter cette particularité dans trois autres cas, mais c'est l'exception. Du reste, l'épreuve de Meltzer-Lyon, pratiquée deux fois avant le début de l'épreuve par la sécrétine, vide suffisamment la vésicule et la sécrétion de la bile « B » ne vient pas ainsi fausser nos résultats en se mêlant au suc pancréatique que nous retirons après l'injection de sécrétine.

CONCLUSIONS

Les différentes méthodes ayant pour but l'étude de la sécrétion pancréatique externe, peuvent être divisées en méthodes anciennes ou « indirectes » et méthodes modernes ou « directes ».

Les méthodes anciennes, qui sont à l'heure actuelle à peu près abandonnées, en raison de leurs multiples causes d'erreur, comprennent quatre procédés principaux : l'examen des selles, l'examen des sécrétions duodénales refluées dans l'estomac, l'examen du sang et l'examen des urines.

Les méthodes modernes ou « directes », qui constituent, sans conteste, un progrès sur les précédentes, comportent l'examen du suc duodénal prélevé directement à l'aide du tube d'Einhorn. Grâce à cette technique, on peut étudier soit la sécrétion spontanée, soit la sécrétion provoquée du pancréas. Il semble que, théoriquement au moins, l'étude de la sécrétion pancréatique pratiquée sous cette dernière forme, doive donner des résultats plus précis sur la valeur fonctionnelle de la glande.

Dans le but de chercher la méthode pratique la plus favorable à l'excitation sécrétoire du pancréas, nous avons passé en revue les données fournies par la méde-

cine expérimentale sur le mécanisme de la sécrétion externe du pancréas. Ainsi, avons-nous étudié successivement l'action de l'acide chlorhydrique, de l'éther, de l'alcool, de la peptone, de l'insuline, des graisses, de la pilocarpine, de la pancréatine, de l'histamine et du lait, sur la sécrétion pancréatique.

Toutes ces substances ont le défaut commun de provoquer parallèlement la sécrétion du pancréas et celle des autres glandes digestives. Seul, le lait nous a semblé donner des résultats d'une constance remarquable, non seulement chez des sujets différents, supposés sains mais encore chez un même sujet à une ou plusieurs semaines d'intervalle. Malheureusement ce procédé d'excitation sécrétoire, qui nécessite un temps très long, est fatigant pour le malade et pour l'expérimentateur.

Nous nous sommes alors adressée à la sécrétine purifiée, fabriquée par MM. Penau et Simonnet, avec une technique calquée sur celle qui est employée pour l'insuline. Cette sécrétine purifiée permet de provoquer la sécrétion externe du pancréas chez l'homme aussi facilement qu'on le fait, chez le chien, avec la sécrétine non purifiée des laboratoires de physiologie. Après de longs tâtonnements, nous nous sommes arrêtée à la dose de trois ampoules de sécrétine purifiée, diluée dans 6 cc. d'eau bi-distillée et injectée par voie veineuse. L'emploi de ce produit, à cette dose, n'a déterminé ni incidents, ni accidents, seulement une petite sensation de chaleur ne durant pas plus d'une minute.

L'excitation sécrétoire du pancréas par l'injection intra-veineuse de sécrétine purifiée a été pratiquée sur

prés de 100 malades et nous a donné les résultats standarisés dans les courbes que nous publions dans le corps de ce travail et que nous résumons ici :

1° On obtient une réponse pancréatique dans la première minute qui suit l'injection intra-veineuse de sécrétine ;

2° Cette réponse se traduit par un écoulement plus rapide du suc duodénal qui devient plus pâle et souvent incolore, la teinte étant d'autant plus claire que le liquide recueilli contient moins de bile et plus de suc pancréatique ;

3° Les échantillons de suc duodénal prélevés de 5 en 5 minutes, nous ont permis d'établir des courbes du volume, ainsi que de l'activité lipasique et tryptique, l'ensemble de ces courbes reflétant l'activité fonctionnelle de la glande ;

4° Dans les cas normaux, de pancréas suffisant, la réponse pancréatique est immédiate, le volume de suc excrété est très augmenté, donnant 100 à 150 cc. en 15 et 25 minutes, le débit est accéléré, les deux premiers échantillons recueillis après l'injection intra-veineuse de sécrétine, contiennent une plus grande quantité de lipase et de trypsine que celui prélevé avant l'épreuve, souvent le double ou même plus du double ;

5° Dans les cas anormaux d'insuffisance pancréatique, la réponse pancréatique est souvent retardée, pouvant se faire attendre 5 ou 10 minutes, rarement davantage, la courbe du volume peut être trouvée abrégée, mais est la plupart du temps normale. Nous n'en tenons généralement pas compte. Ce qui est net, à nos

yeux, c'est la diminution de la quantité des enzymes, donnant une courbe progressivement décroissante ou un accroissement très faible et très court. Les deux ferments vont habituellement de pair ;

6° Ce syndrome d'insuffisance pancréatique se retrouve dans certains cas de cholécystites lithiasiques, ou non lithiasiques, dans lesquelles l'intervention chirurgicale a permis de constater un pancréas dur (pancréatite simple). La cholécystectomie n'améliore d'ailleurs pas toujours ce déficit. Nous avons rencontré également ces signes d'insuffisance dans des cas de kyste du pancréas et surtout chez des diabétiques. Dans les deux cas, existait une diminution très appréciable des enzymes ;

7° Accessoirement, nous avons constaté quelquefois, que la sécrétine purifiée a une action excito-motrice, sur la vésicule biliaire et provoque sa contraction.

L'épreuve de la sécrétion pancréatique provoquée par la sécrétine purifiée, nous semble devoir prendre une place importante dans les procédés d'exploration clinique de la valeur fonctionnelle de la glande. Nous croyons, sauf erreur, qu'elle peut, non seulement révéler comme les méthodes indirectes, les grosses altérations, mais beaucoup mieux qu'elles, les petites insuffisances que même l'examen direct du suc, sans excitation sécrétoire, était impuissant à déceler. Telle que nous la pratiquons, l'épreuve n'est pas très longue et les malades la supportent bien.

Vu, Le Doyen
H. ROGER.

Le Président de la thèse,
PAUL CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Aaron, Wadsworth et Schneider. — The enzymic activity of the duodenal contents folloving the ingestion of pancreatin (*Arch. of internal medicine*, vol. 37, n° 3, 15 mars 1926).

Alessandri. — Valeur de la recherche des ferments tryptiques dans les selles pour le diagnostic pancréatique (*Revista di clinica médica*, 15 novembre 1926).

Antep, Lush et Palmer — La sécrétion pancréatique (*Journal of physiology*, London, 31 mars 1921).

Aspehl et Rahier. — Milieux pour l'étude des ferments pancréatiques (*C. R. Société Belge de biologie*, 26 juin 1926).

Bassler. — Hypopancreorrhea (*Medical Journal and Record*, 21 janvier 1925).

Id. — A quantitative test of digestive pancreatic activity, easily applied clinically (*Arch. of Interual Medicine*, vol. 35, n° 2).

Id. — Réaction amidon-iode sur les sucs duodénaux (*Arch. of Internal Medicine*, année 1928, t. I, p. 18).

Becker — Contribution à la physiologie et à la pharmacologie de la glande pancréatique. De l'influence des solutions de bicarbonate de soude, de sel marin. etc..., sur la sécrétion pancréatique (*Arch. des Sciences Biologiques*, 1893).

Cl. Bernard. — Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs, particulièrement dans la digestion des matières grasses (Paris, 1856).

Id. — De l'écoulement du suc pancréatique et de la bile (*C R. de la Société de Biologie*, 1849, 1re série).

Carnot et Libert. — Applications pratiques du tubage duodénal au diagnostic et au traitement (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, t. CVII, 7e cahier, 10 avril 1922).

Id. — Le tubage duodénal en pathologie pancréatique (*Journal Médical français*, décembre 1924).

Carnot et Mauban. — Recherche clinique du ferment trypsique dans le suc duodénal (*C. R. Société de biologie*, 13 avril 1918).

Chiray et Lebon. — Le tubage duodénal (Masson et Cie, édit. Paris, 1924).

Id. — Les insuffisances pancréatiques (Masson et Cie, édit. Paris, 1926).

Chiray, Lebon et Gozlan. — Introduction à l'étude de l insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal prélevé par tubage (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 4 décembre 1925).

Id. — Etude de l'insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal prélevé par tubage : les excitants de la sécrétion pancréatique externe et l'épreuve de la sécrétion provoquée (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 18 décembre 1925).

Id. — Etude de l insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal. Les ferments digestifs du suc duodénal dans les affections du pancréas (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux*, 26 février 1926).

Chiray, Lebon et Milochevitch. — La méthode de Bondi pour le dosage clinique de la lipase pancréatique dans le suc de tubage duodénal (*Bull. et Mém de la Société médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1923).

Chiray, Salmon et Mlle Mercier. — Action de la sécrétine purifiée sur la sécrétion externe du pancréas de l'homme (*Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 juillet 1926, t. L, n° 28).

Mc Clure, Jones, Wetmore et Reynolds. — Etude de la

fonction pancréatique. Concentration enzymatique du suc duodénal normal et pathologique (*American Journal of the Medical Sciences*, n° 626, mai 1924).

Mc Clure, Wetmore et Reynolds. — Physical characters and enzymatic activities of duodenal contents (*Journal American medical Associat.*, vol 77, n° 19, 5 novembre 1921).

Cohn et Pilser. — Rapporté par Antony Bassler. Hypopancreorrhea (*Medical Journal and Record*, 21 janvier 1925).

Colin. — Traité de physiologie comparée des animaux domestiques (Paris, 1854).

Collazo et Debieff — Münchener Medizin. Wochenschrift, t CXXI, n° 48 28 novembre 1924).

Cowgill et Denel. — Action de la sécrétine par voie artérielle, voie veineuse et voie portale (*American Journal of physiology*. Baltimore n° 69, août 1924).

Damade et de Grailly. — Du rôle de quelques excitants chimiques sur la sécrétion duodénale (*C. R. de la Société de Biologie*, séance du 12 juin 1923).

Delezenne et Frouin. — La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale (*C. R. de la Société de Biologie*, t. LIV, 1902 .

Delezenne et Pozerski. — Sur la préexistence de la sécrétine dans la muqueuse intestinale et sur les différents procédés d'extraction de cette substance (*C. R. de la Société de Biologie*, 1912).

Deloch. — Zur Funktionsprüfung der aüsseren Pankreassekretion durch Untersuchung des Dudenalsaftes (*Arch. für Verdauungskrankheiten*, 1923, Band XXX).

Dolinski. — Etude sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. L'acide comme stimulant de la sécrétion pancréatique (*Arch. des Sciences Biologiques*, 1895).

Einhorn. — Examen direct du suc duodénal (*Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1914-1915, p. 467).

Elving. — Finska Läkaresällskapets Handlingar, Helsingfors, juillet 1929).

Enriquez et Hallion. — Réflexe acide de Pawlow et sécrétine. Mécanisme humoral commun (*C. R. de la Société de Biologie*, t. LV, 14 février 1903).

Fleig. — Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique (*Arch. générales de médecine*, 1903).

Fleig. — Cité par Félix Reach (*Medizinische Klinik*, XVIII[e] année, n° 36, 7 septembre 1922).

Fonseca et A. de Carvalho. — Action de l'insuline sur la sécrétion externe du pancréas (*Société portugaise de Biologie dans les C. R. de la S. de Biologie*, 21 juillet 1926, p. 1225-1234).

Friedenwald et Sindler. — Fractional Analysis of the the duodénal contents in normal individuals (*American Journal medical Association*, vol 77, n° 19 3 novembre 1921).

Frouin. — Action directe et locale des acides, des savons, de l'éther, du chloral, introduits dans une anse intestinale (*C. R. de la Société de Biologie*, t. LVI, séance du 12 mars 1904).

Garrelon, Santenoise et Le Grand. — Sécrétine et sécrétion interne vagotonisante du pancréas (*C. R. Société de Biologie*, séance du 23 octobre 1926, p. 1022).

Gaultier, Roche et Baratte. — Le chimisme duodénal étudié parallèlement par l'examen duodénal et l'analyse coprologique (*Paris-Médical*, 9 août 1919).

Gavrila Paraschivesco. — Sur la sécrétion externe du pancréas chez les diabétiques (*C. R. Société de Biologie*, XCV, 1926).

Glatz. — Du chimisme duodénal, de sa valeur comparative avec les procédés d'examen indirect des fonctions pancréatiques (*Arch. des maladies du tube digestif*, 1914 et 1915, p 121).

Goldstein. — L'action des excitants physiologiques sur la

sécrétion externe du pancréas (*Arch. für Verdauungskrankheiten*, Febr. 1927, B. XL).

Grote. — Arc. für Verdauungskrankheiten, Bd. XXX, p. 13).

Id. — Diagnostic de la fonction pancréatique par le contenu duodénal (*Zentralbl. f. inn. Med.*, décembre 1922).

Hallion. — Physiologie endocrinienne, juin 1926.

Hechtmann. — Les rapports réciproques entre les affections de la vésicule biliaire et les sécrétions gastrique et pancréatique (*Arch. für Verdauungskrankheiten*, Bd. XXXIX, Cah. 3-4, novembre 1926).

Heidenhain. — Beitraege zur Kenntniss des Pancreas (*Arch. für die gesammte Physiologie*, 1895, X).

Ivy et Oldberg. — Contraction and Evacuation of the Gallbladder by a purified secretin preparation (*The Journal of the American medical Association*, vol. 90, 11 février 1928, p. 445).

Ch. M. Jones, W. B. Castle, H. B. Mulholland et F. Bailey. — Pancreatic and Hepatic activity in diabetes mellitus (*Arch. of Internal Medicine*, vol. 35, n° 3, 15 mars 1925).

Karatygine. — Etude comparée de la sécrétion duodénale et de la sécrétion pancréatique à l'excitation acide (0,1 %) chez l'homme (*Terapetcheskii Arch.*, t. II, f. 3, Moscou 1924).

Katsch. — Diagnostic des formes frustes de pancréatites (*Klinische Wochenschrift*, 1923).

Id. — Vom Pankreas (*Jahreskurse für ärztliche Fortbildung*, XVI Jahrg., Heft. 3, März 1925).

Katsch et L. Friedrich. — La sécrétion digestive par excitation éthérée. Contribution à la fonction pancréatique dans l'achylie gastrique (*Klinische Wochenschrift*, n° 3, 15 janvier 1922).

I. Krieger. — Zur quantativen Bestimmung der Fermente im Duodenalsaft (*Zeitschrift für Klin., Med.*, Bd XCII p. 259).

Id. — Zur frage der Duodenalen Pankreasdiagnostik (*Klin. Wochenschrift*, 3e Jahrgang, n° 3, 25 mars 1924).

Krimberg et S A Komarow. — Ueber die Einwirkung des Methylguanidins auf die Absonderung des Pankreassaftes und der Galle (*Biochemische Zeitschrift*, 14 septembre 1926, p. 73).

Kusnetzow et Mitchailowa. — Le pouvoir sécrétoire du pancréas au cours des maladies de l'appareil digestif (*Arch. für Verdauungskrankheiten*, Febr. 1927, Band XL, n° 1-2).

M. Labbe. — Epreuve de la digestion des noyaux et le diagnostic de l'insuffisance pancréatique (*Annales de Médecine*, t. VIII, n° 2, 1920).

M. Labbe, F. Nepveux et L. Adlesberg. — Exploration fonctionnelle du pancréas par l'examen du suc pancréatique obtenu par la sonde duodénale après injection d'éther (*Arch. des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, t. XV, n° 8, 1925).

M. Labbe et Nepveux. — Société de gastro-entérologie de Paris, 13 juin 1927, p. 802).

Lambert et Hermann. — Action de l'insuline et de la sécrétine sur la sécrétion pancréatique (*C. R. de la Soeiété de Biologie de Paris*, 22 décembre 1923 et 16 janvier 1925)

Landau, Jochweds et R. Pekielis. — Achylie gastro-pancréatique (*Arch. des maladies de l'appareil digestif*, avril 1926, p. 409).

Launoy. — Contribution à l'étude histo-physiologique de la sécrétion pancréatique (*Arch. int. de Physiologie*, 1905, III).

J. Lebon et R. Maire. — L'exploration de la glande pancréatique externe et l'épreuve de la sécrétion pancréatique provoquée.

Lemierre, Brule, A. Weill et M. Laudat. — Les troubles de l'absorption intestinale des graisses dans les rétentions biliaires et les affections pancréatiques (*Presse Médicale*, n° 43, 7 août 1919).

Leuret et Lassaigne. — Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion (1825).

Lüeders, Bergeim et Rehfuss. — Quantitative determination of enzyme activity in duodenal fluids (*The American Journal of the medical Sciences*, octobre 1923, t. CLXVI, n° 4, p. 535)

L. Martin. — Biliary, Pancreatic and Duodenal Studies. Estimation of Pancreatic Enzymes and value of such Determinations from a clinical standpoint (*Arch. of internal Medicine*, vol. 39, n° 3, 15 mars 1927).

Id. — Biliary, Pancreatic and Duodenal Studies. Estimation of value of duodenal drainage for the diagnosis of biliary disease based on the examination of fifty patients (*Arch. of internal Medicine*, vol. 39, n° 3, 15 mars 1927, p. 356).

Mellanby et Huggett. — Cité par Lay Martin (*Arch of internal Medicine*, vol. 39, n° 3, 15 mars 1927, p. 352).

Meyner. — Etude de la fonction pancréatique (*Med. Klin.*, 27 juin 1920).

Moebius et Stellway. — Cités par A. Bassler. Hypopancreorrhea (*Medical Journal and Record*, 21 janvier 1925, p. 103).

C. Papp. — Ueber eine neue Methode zur Diagnostik der gestörten Pankreasfunktion (*Medizinische Klinik*, n° 7, 17 février 1926).

Pawlow. — The work of the digestive Glands (London).

Penau et Simonnet. — Sécrétine duodénale et insuline (*Bulletin de la Société de chimie biologique*, t. VII, 1er janvier 1925, p 17-25).

Piersol et Bockus. — Cités par Lay Martin (*Arch. of internal Medicine*, vol. 39, n° 3, 15 mars 1927, p. 353).

Id. — Enzymes pancréatiques dans les cholécystites (*Arch. of internal. medicine*).

Piersol, Bockus et H. H. Shay. — The value of a starch-iodin reaction as a test of pancreatic function (*Arch. of internal medicine*, vol. 37, n° 3, 15 mars 1926, p. 431).

Popielski. — Ueber die physiologische Wirkung und che-

mische Natur des Sekretins (*Centralblatt für Physiologie*, 1905, t. XIX).

Id. — Die Sekretionstätigkeit der Bauchspeicheldrüse unter den Einfluss von Salzsaüre und Darmextract (*Arch. für die gesamte Physiologie*, 1907, t. CXX).

F. Rabe. — Ueber den sogenannten Aetherreflex des Duodenum (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 7 August 1925).

F. Reach. — Die Physiologie der aüsseren Sekretion des Pankreas (*Medizinische Klinik*, nº 36, 7 Sept. 1922, XVIII Jahrgang).

O. Rocchi. — La ricerca dei fermenti triptici nel contenuto duodenale per la diagnosi diretta della funzionalita secretiva esterna del Pancreas (*Ospedale Màggiore di Milano*, XIIIe annéc, nº 1-2, 1925).

S. M. Rosenthal. — La fonction pancréatique et la digestion dans la partie supérieure de l'intestin (*Arch. of Internal Medicine*, année 1928, t. 1, p. 867).

Seizaburo Okada, Eiichi Sakurai, Tsunamoto Imazu, Kwanichi Kuramochi. — Estimation quantitative de la sécrétion pancréatique (*Arch. of internal Medicine*, année 1928, t. II, p. 270).

Seizaburo Okada, Kwanichi Kuramochi, Toshio Tsukahada, Tatsuo Ooinque. — Fonction pancréatique. Régularisation humoro-neurale des sécrétions gastrique, pancréatique et biliaire (*Arch. of internal Medicine*, année 1929, vol. 43, nº 4, p. 446).

Seizaburo Okada, Tsunamoto Imazu, Kwanichi Kuramochi, Masaka Matsubara, Toshio Tsukabara. — Fonction pancréatique (*Arch. of Internal Medecine*, année 1929, vol. 43, nº 3, p. 413).

Silvermann et Willy Denis. — The influence of food intake on the enzymatic concentration of human intestinal contents obtained from a duodenal fistula (*Arch. of int. med*, vol. 35, nº 3. 15 mars 1925).

Simon. — Lipase atoxyl-résistante du sérum dans les maladies du pancréas et dans les anémies pernicieuses (*Journal of the American medical Association*, année 1926, vol. 86, n° 3, p 236).

Spencer. — J. Lab. et Clin. med., juillet 1920 et janvier 1924.

Stepp et Duttmann. — Ueber die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde (*Klin. Wochenschrift*, n° 34, 20 août 1923).

A. Stroe — Studiu asupra. Fermentilor pancreatici in diferite afectiuni la sugari (Bucuresti).

M. Skarzynska. — Action de différentes substances sur la sécrétion pancréatique (*C. R. de la Société de Biologie*, Paris, n° 90, 1924).

Id. — Sur la sécrétine comme agent de sécrétion du pancréas (*C. R. de la Société de Biologie*, 3 avril 1924, b. 1479).

Tamalet. — Conception actuelle de la physiologie et de la pathologie du pancréas (*Arch. de médecine et de pharmacie militaires*, juin 1926).

Terroine. — La sécrétion pancréatique. (Hermann et fils, Paris. 1913).

Villaret et Justin Bezançon. — Etude clinique et physiologique d'une fistule pancréatique (*Arch des maladies de l'appareil digestif et de nutrition*, t. XV, n° 8, octobre 1925).

Walther. — Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif. Sécrétion pancréatique (*Arch. des Sciences Biolog.*, 1899).

O. Weill. — Etude clinique de la fonction pancréatique par le tubage duodénal (*Bruxelles-Médical*, 1924, n° 74, p. 1454).

Wertheimer. — Sur les effets antagonistes de l'atropine et de la pilocarpine sur la sécrétion pancréatique (*C. R. Soc. de Biologie*, 1901).

Wertheimer et Lepage. — Sur les fonctions réflexes des ganglions du sympathique dans l'innervation sécrétoire du

pancréas (*Journal de physiologie et de pathologie générales*, 1901).

WINKELBAUER et O. BSTEH — Résultats de la réaction de Wohlgemuth pour le diagnostic des affections du pancréas (*Wien. Klin. Woch.*, 17 novembre 1927).

J. WOLGEMUTH. — Zur diagnostik der Pankreasgewebsnekrose mittels der Diasteasebestimmung im Urin (*Klinische Wochenschrift*, Jahrg. 8, 2 Juli 1929, n° 27).

1930. St-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.